

Universität  
Rostock



Traditio et Innovatio

Zentrum für Innere Medizin

Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten

Universitätsmedizin Rostock

Leiter: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg

**Veränderungen der Kollektive ambulanter Patienten  
mit Typ 2-Diabetes mellitus in einer diabetologischen  
Schwerpunktpraxis im Laufe von 10 Jahren**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Elke Hartz

aus Grevesmühlen

Rostock, April 2017

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

**Gutachter:**

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg  
Universität Rostock, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische  
Klinik II, Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Markus Tiedge  
Universität Rostock, Institut für Medizinische Biochemie und  
Molekularbiologie
3. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Zimny  
Helios Kliniken Schwerin, Allgemeine Innere Medizin,  
Endokrinologie und Diabetologie

**Datum der Einreichung:** 05.04.2017

**Datum der Verteidigung:** 25.10.2017

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	4
Tabellenverzeichnis .....	6
Definitionen .....	7
1 Einführung.....	8
1.1 Diabetes mellitus.....	8
1.1.1 Epidemiologie .....	8
1.1.2 Klassifikation.....	10
1.2 Klinisches Bild des Typ 2-Diabetes mellitus.....	11
1.3 Diagnostik des Diabetes mellitus .....	12
1.4 Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus.....	13
2 Studienziele und Fragestellungen.....	16
3 Patienten und Methoden .....	19
3.1 Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs .....	19
3.2 Daten und studienspezifische Untersuchungen .....	19
3.2.1 Erfassung des Blutdruckes .....	20
3.2.2 Erfassung der Glucosestoffwechselfparameter .....	20
3.2.3 Erfassung der Lipidstoffwechselfparameter .....	21
3.2.4 Erfassung der Harnsäurespiegel .....	22
3.2.5 Erfassung der Nierenfunktionsparameter .....	22
3.2.6 Diabetesbedingte Folgeerkrankungen .....	22
3.2.6.1 Mikrovaskuläre Folgeerkrankungen.....	22
3.2.6.2 Makrovaskuläre Folgeerkrankungen .....	24
3.3 Statistische Methoden.....	25
4 Ergebnisse .....	26
4.1 Basisparameter.....	26
4.1.1 Altersverteilung .....	26
4.1.2 Geschlechtsverteilung .....	27
4.1.3 Diabetesdauer .....	28
4.2 Metabolische Faktoren im Vergleich .....	29
4.2.1 Gewicht und BMI .....	29
4.2.2 Aktueller Blutzucker in der Sprechstunde .....	31

4.2.3	HBA <sub>1c</sub> - Werte .....	31
4.2.4	Lipidstatus .....	37
4.2.5	Harnsäure.....	38
4.3	Nierenfunktionsparameter.....	39
4.4	Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus im Vergleich .....	41
4.4.1	Diät, orale Antidiabetika und GLP1-Analoga .....	41
4.4.2	Insulintherapie .....	43
4.4.3	Antihyperglykämische Therapie insgesamt .....	48
4.5	Blutzuckermessungen im Vergleich .....	50
4.6	Folgeerkrankungen des Typ 2-Diabetes mellitus .....	52
4.7	Blutdruck und antihypertensive Therapie im Vergleich .....	57
4.7.1	Mittelwerte des Blutdruckes .....	57
4.7.2	Antihypertensive Therapie .....	58
4.8	Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen .....	60
4.9	Lipidtherapie .....	61
4.10	Urikostatika .....	62
4.11	Krankenhausaufenthalte .....	63
4.12	Raucherstatus.....	63
4.13	Malignomhäufigkeit.....	63
5	Diskussion.....	65
6	Zusammenfassung .....	87
	Literaturverzeichnis .....	89
	Thesen .....	101
	Anhang.....	102
	Danksagung.....	108
	Eidesstattliche Erklärung.....	109
	Lebenslauf.....	110

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	American Diabetes Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
BMI	Body-Mass-Index
Chol	Cholesterin
CSE	Cholesterin-Synthese-Enzym
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft f. Allgemeinmedizin u. Familienmedizin
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DM	Diabetes mellitus
DMP	Disease-Management-Programm
DPP4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
DSP	Diabetologische Schwerpunktpraxis
ERL	European Reference Laboratory for Glycohemoglobin
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLP1	Glucagon-like Peptid 1
HbA <sub>1c</sub>	Glykohämoglobin
HDL	High-density Lipoprotein
HVA	Hirnversorgende Arterien
HS	Harnsäure
IBM	International Bussiness Machines Corporation
IDDM	Insulin Dependent Diabetes mellitus
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
LADA	Latent autoimmune diabetes in adults
LDL	Low-density Lipoprotein
MAU	Mikroalbuminurie
MDRD	Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-Studie
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NIDDM	Non Insulin Dependent Diabetes mellitus
NP	Nephropathie
OAD	Orale Antidiabetika
PNP	Polyneuropathie
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
RP	Retinopathie
SGLT2	Sodium/Glucose coTransporter 2
TG	Triglyzeride
WHO	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Management der Hyperglykämie bei Typ 2-Diabetes mellitus	16
Abbildung 2: Vergleich der Altersverteilung in der Querschnittsuntersuchung	26
Abbildung 3: Vergleich der Geschlechtsverteilung in der Querschnittsuntersuchung	27
Abbildung 4: Geschlechtsverteilung in der Längsschnittuntersuchung	27
Abbildung 5: Vergleich der Diabetesdauer in der Querschnittsuntersuchung	28
Abbildung 6: Diabetesdauer in der Längsschnittuntersuchung	28
Abbildung 7: Gewichtsvergleich in der Querschnittsuntersuchung	29
Abbildung 8: Gewichtsvergleich in der Längsschnittuntersuchung	29
Abbildung 9: Vergleich des Body-Mass-Indexes (BMI) in der Querschnittsuntersuchung	30
Abbildung 10: Vergleich des Body-Mass-Indexes (BMI) in der Längsschnittuntersuchung	30
Abbildung 11: Vergleich der HbA <sub>1c</sub> -Werte in der Querschnittsuntersuchung	32
Abbildung 12: Vergleich der HbA <sub>1c</sub> -Werte in der Längsschnittuntersuchung	32
Abbildung 13: Vergleich des HbA <sub>1c</sub> -Wertes mit verschiedenen Variablen in der querschnittlichen Analyse	35
Abbildung 14: Vergleich des HbA <sub>1c</sub> -Wertes mit verschiedenen Variablen in der längsschnittlichen Analyse	36
Abbildung 15: Vergleich der Lipidwerte in der Querschnittsuntersuchung	37
Abbildung 16: Vergleich der Lipidwerte in der Längsschnittuntersuchung	37
Abbildung 17: Häufigkeit der Anwendung oraler Antidiabetika (OAD) und Diät in der Querschnittsuntersuchung zum Zeitpunkt 2006	41
Abbildung 18: Häufigkeit der Anwendung oraler Antidiabetika (OAD) und Diät in der Längsschnittuntersuchung zum Zeitpunkt 2006	41
Abbildung 19: Häufigkeit der Anwendung oraler Antidiabetika (OAD), Diät und GLP1-Analoga in der Querschnittsuntersuchung zum Zeitpunkt 2016	42
Abbildung 20: Häufigkeit der Anwendung oraler Antidiabetika (OAD), Diät und GLP1-Analoga in der Längsschnittuntersuchung zum Zeitpunkt 2016	42
Abbildung 21: Übersicht der Häufigkeit verwendeter Insuline in der Querschnittsanalyse	45

Abbildung 22: Vergleich der verwendeten Insulingesamtdosen in der Querschnittsanalyse .....	45
Abbildung 23: Vergleich der verwendeten Insulindosen in der Querschnittsanalyse .....	45
Abbildung 24: Übersicht der Häufigkeit verwendeter Insuline in der Längsschnittanalyse .....	47
Abbildung 25: Vergleich der verwendeten Insulingesamtdosen in der Längsschnittanalyse .....	47
Abbildung 26: Vergleich der verwendeten Insulindosen in der Längsschnittanalyse .....	47
Abbildung 27: Vergleich der antihyperglykämischen Therapie der Querschnittsanalyse .....	48
Abbildung 28: Vergleich der antihyperglykämischen Therapie der Längsschnittanalyse .....	49
Abbildung 29: Anzahl der Blutzuckerselbstmessungen in der Querschnittsuntersuchung .....	50
Abbildung 30: Anzahl der Blutzuckerselbstmessungen in der Längsschnittuntersuchung .....	51
Abbildung 31: Häufigkeit der mikro-und makrovaskulären Folgeerkrankungen in der Querschnittsanalyse.....	53
Abbildung 32: Häufigkeit der mikro-und makrovaskulären Folgeerkrankungen in der Längsschnittanalyse.....	53
Abbildung 33: Mittelwerte des Blutdrucks in der Querschnittsuntersuchung	57
Abbildung 34: Mittelwerte des Blutdrucks in der Längsschnittuntersuchung	57
Abbildung 35: Häufigkeit der verwendeten Antihypertensiva in der Querschnittsuntersuchung .....	58
Abbildung 36: Häufigkeit der verwendeten Antihypertensiva in der Längsschnittuntersuchung .....	59
Abbildung 37: Ernährungspyramide mit reduziertem Kohlenhydratanteil...	102
Abbildung 38: 10 Regeln der DGE .....	103
Abbildung 39: Günstige Brotsorten .....	104
Abbildung 40: Ungünstige Brotsorten.....	105
Abbildung 41: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes .....	106
Abbildung 42: Entscheidungsbaum der Kassenärztlichen Bundesvereinigung .....	107

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien.....	12
Tabelle 2: Erhöhtes Diabetesrisiko.....	12
Tabelle 3: Mittlerer HbA <sub>1c</sub> -Wert getrennt nach Geschlecht in der Querschnittsuntersuchung .....	33
Tabelle 4: Mittlerer HbA <sub>1c</sub> -Wert getrennt nach Geschlecht in der Längsschnittsuntersuchung .....	33
Tabelle 5: Mittlerer HbA <sub>1c</sub> -Wert im Vergleich zur Diabetesdauer in der Querschnittsuntersuchung .....	34
Tabelle 6: Mittlerer HbA <sub>1c</sub> -Wert im Vergleich zur Diabetesdauer in der Längsschnittsuntersuchung .....	34
Tabelle 7: Vergleich der Nierenfunktionsparameter in der Querschnittuntersuchung .....	39
Tabelle 8: Vergleich der Nierenfunktionsparameter in der Längsschnittuntersuchung .....	39
Tabelle 9: Vergleich mikrovaskulärer Folgeerkrankungen mit der Höhe des HbA <sub>1c</sub> -Wertes in der querschnittlichen Untersuchung .....	55
Tabelle 10: Vergleich makrovaskulärer Folgeerkrankungen mit der Höhe des HbA <sub>1c</sub> -Wertes in der querschnittlichen Untersuchung .....	55
Tabelle 11: Vergleich mikrovaskulärer Folgeerkrankungen mit der Höhe des HbA <sub>1c</sub> -Wertes in der längsschnittlichen Untersuchung.....	56
Tabelle 12: Vergleich makrovaskulärer Folgeerkrankungen mit der Höhe des HbA <sub>1c</sub> -Wertes in der längsschnittlichen Untersuchung.....	56
Tabelle 13: Thrombozytenaggregationshemmer und oralen Antikoagulantien in der Querschnittsuntersuchung .....	60
Tabelle 14: Thrombozytenaggregationshemmer und oralen Antikoagulantien in der Längsschnittuntersuchung .....	60
Tabelle 15: Lipidtherapie in der Querschnittsuntersuchung .....	61
Tabelle 16: Lipidtherapie in der Längsschnittuntersuchung .....	61
Tabelle 17: Urikostatika in der Querschnittsuntersuchung .....	62
Tabelle 18: Urikostatika in der Längsschnittuntersuchung .....	62
Tabelle 19: weitere Variablen in der Querschnittsuntersuchung .....	64
Tabelle 20: weitere Variablen in der Längsschnittuntersuchung .....	64



## Definitionen

Adipositas	<p>Eine anhand des Gewichtes gemessene, über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfettes.</p> <p>Grad I: BMI 30,0– 34,9 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Grad II: BMI 35,0 –39,9 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Grad III: BMI ≥ 40,0 kg/m<sup>2</sup> (vgl. WHO 2000)</p>
Body-Mass-Index, BMI	<p>Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch Körpergröße in Metern zum Quadrat</p>
Diabetes mellitus	<p>Sammelbegriff für Störungen des Stoffwechsels mit dem Leitbefund einer chronischen Hyperglykämie</p>
Typ 1-Diabetes mellitus	<p>Absoluter Insulinmangel infolge Betazellzerstörung meist immunologisch bedingt. Idiopathische Form ist möglich.</p>
Typ 2-Diabetes mellitus	<p>Relativer Insulinmangel mit Insulinresistenz</p>
Typ 3-Diabetes mellitus (vgl. Kerner, Brückel 2014; ADA 2014)	<p>Zusammenfassung anderer spezifischer Diabetes-Typen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Erkrankungen des exokrinen Pankreas</li><li>- Endokrinopathien</li><li>- Medikamentös-chemisch induziert</li><li>- Genetische Defekte der Betazellfunktion</li><li>- Genetische Defekte der Insulinwirkung</li><li>- Andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können</li><li>- Infektionen</li><li>- Seltene Formen eines autoimmun vermittelten Diabetes</li></ul>
Gestationsdiabetes	<p>Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft aufgetreten ist.</p>
LADA	<p>Der <i>latent autoimmune diabetes in adults</i> ist eine Form des Typ 1-Diabetes mellitus, die durch eine langsamere Betazellzerstörung charakterisiert ist, wodurch der Krankheitsbeginn sich in das Erwachsenenalter verschieben kann.</p>
Übergewicht	<p>BMI (siehe oben) 25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup></p>

“Der Diabetes ist eine personale Erkrankung, und von der richtigen Einstellung auf das personale Moment hängt der Erfolg der Therapie ab, auch wenn allem Anschein nach organisatorisch das Pankreas der Sitz der Läsion ist.“

(Schumacher 1961, zit. nach Brugsch 1924).

## 1 Einführung

### 1.1 Diabetes mellitus

#### 1.1.1 Epidemiologie

Schon der antike Arzt Aretaios von Kappadozien (etwa 81 - 138 n.Chr.) bezeichnete den Diabetes als “rätselvolle Krankheit“, die “bei den Menschen auch ganz und gar nicht häufig“ ist (Schadewaldt 1975). Die eigentliche Ursache der Erkrankung blieb über Jahrhunderte ungeklärt. Erst im Jahre 1889 entdeckten v. Mehring und Minkowski den Zusammenhang zwischen Diabetes und Pankreas. Banting und Best gewannen im Jahre 1921 erstmals Insulin, welches bereits 1922 zur Therapie des Diabetes eingesetzt wurde (vgl. ebenda). Seitdem ist die Entwicklung neuer und wirksamerer Insuline und anderer Medikamente zur Behandlung des Diabetes rasant vorangeschritten. Mit der Erforschung des Diabetes und der Gewinnung neuer Erkenntnisse entstehen jedoch immer neue Fragen. Es ist heute klar, dass der Diabetes keine Einzelerkrankung, sondern eine Gruppe von Erkrankungen ist.

“Als Diabetes mellitus bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems.“ (BÄK, KBV, AWMF: Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, 2013).

Weltweit betrug im Jahre 2011 nach Schätzungen der International Diabetes Federation die Zahl der an Diabetes mellitus erkrankten Personen im Alter

zwischen 20 und 79 Jahren 366 Millionen Menschen, was etwa 8,5 % der Bevölkerung in diesem Alterssegment entspricht. Aufgrund des zu erwartenden Bevölkerungswachstums und der Veränderung der Altersstruktur geht man global von einem Anstieg auf 552 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus im Jahre 2030 aus (vgl. Schulze 2014; ÄZ 2016). In Deutschland beläuft sich der Zuwachs seit Beginn des Jahrtausends auf etwa 40 Prozent. Inzwischen sind mehr als 6 Millionen Menschen hierzulande betroffen und die Dunkelziffer beträgt noch einmal 1 bis 2 Millionen bisher nicht diagnostizierter Menschen mit Diabetes mellitus (vgl. Danne, Gallwitz 2016). Mittlerweile zählt Deutschland zu den zehn Ländern weltweit mit der höchsten Anzahl an Erkrankten an Diabetes mellitus (vgl. Tamayo et al. 2014).

Goffrier et al. haben in einer kürzlich veröffentlichten Studie administrative Prävalenzen für den Diabetes mellitus auf der Basis vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2015 in Deutschland ermittelt. Die Autoren fanden einen Anstieg der standardisierten Prävalenz von 8,9 % im Jahre 2009 auf 9,8 % im Jahre 2015, was vor allem auf den Typ 2-Diabetes mellitus zurückzuführen war, da die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 in dem genannten Zeitraum von 0,33 % auf 0,28 % gesunken ist. Die Untersuchung offenbarte außerdem große regionale Unterschiede der Krankheitshäufigkeit des Typ 2-Diabetes mellitus. Goffrier et al. bezifferten die standardisierte Prävalenz im Jahre 2015 in Ostdeutschland mit durchschnittlich 11,5 %, wohingegen sie in Westdeutschland mit 9,0 % niedriger war. Die Inzidenz betrug bei den über 40jährigen Männern und Frauen 1,6 % im Jahre 2012 und 1,5 % im Jahre 2014 (vgl. Goffrier et al. 2017).

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes<sup>1</sup> wurden im Jahre 2014 bundesweit insgesamt 213 000 Personen aufgrund von Diabetes mellitus vollstationär im Krankenhaus behandelt. 79 % davon waren Typ 2-Diabetiker. Besonders hoch war der Anteil der Typ 2-Diabetiker in den neuen Bundesländern und am höchsten in Mecklenburg-Vorpommern. Hier kamen 319 Fälle auf

---

<sup>1</sup> Statistisches Bundesamt Stand 8.4.16 (online zuletzt geöffnet 16.02.2017).

100 000 Einwohner. Die wenigsten Fälle gab es in Schleswig-Holstein mit 139 pro 100 000 Einwohner.

### 1.1.2 Klassifikation

In früheren Nomenklaturen wurde der Diabetes mellitus in einen jugendlichen und einen Altersdiabetes nach Lebensalter bei Auftreten der Erkrankung, später (bis 1997) in einen *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) und einen *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) nach der Art der Behandlung eingeteilt. Beide Einteilungen wurden inzwischen verlassen, da zunehmend jüngere Menschen am sogenannten Altersdiabetes erkranken und auch ein zunächst nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus (früher NIDDM) in späteren Stadien insulinpflichtig werden kann. Ebenso kann ein früher so bezeichneter jugendlicher Diabetes durch verschiedene Autoimmunmechanismen getriggert auch im höheren Lebensalter auftreten (vgl. Mehnert 2012). Die heute verwendete Klassifikation teilt den Diabetes mellitus nach der Ätiologie ein.

Beim *Typ 1-Diabetes mellitus* (T1DM), dem etwa 5-10 % der Menschen mit Diabetes zuzuordnen sind (vgl. Hauner 2013), besteht ein absoluter Insulinmangel infolge autoimmunologischer Zerstörung großer Teile der  $\beta$ -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas. Der Beginn der Erkrankung ist zumeist akut bis subakut mit den typischen Symptomen des Insulinmangels wie Gewichtsverlust, Polyurie und Polydipsie. Bei 90-95 % der Fälle lassen sich Inselzell-spezifische Antikörper nachweisen. Die familiäre Häufung ist eher gering. Dieser Form des Diabetes wird auch der *Latent Autoimmune Diabetes in Adults* (LADA) zugeordnet. Hierbei kommt es zu einem langsameren oder später einsetzenden Verlust der Betazellfunktion (vgl. Kerner, Brückel 2014; ADA 2014), wodurch der Insulinmangel erst im fortgeschrittenen Alter zutage treten kann.

Der *Typ 2-Diabetes mellitus* (T2DM) ist eine chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung, die mit einer vererbten und erworbenen Insulinresistenz und einer gestörten Insulinsekretion einhergeht (vgl. BÄK, KBV, AWMF: NVL Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, 2013). Der Beginn der Erkrankung vollzieht sich oft schleichend und symptomarm. Die klassischen Symptome einer

Hyperglykämie wie Polyurie und Polydipsie treten hier eher selten auf (vgl. Matthaei et al. 2012). Als Risikofaktoren gelten neben der genetischen Prädisposition, Übergewicht und Fettleibigkeit, die durch ungesunde Ernährung und mangelnde Bewegung maßgeblich verursacht werden (vgl. Chen 2011; Pfeiffer, Klein 2014; ADA 2014; Kabisch, Pfeiffer 2014).

Der *Typ 3-Diabetes mellitus* ist eine Zusammenfassung anderer spezifischer Diabetestypen. Hierzu gehören Erkrankungen des und Interventionen am exokrinen Pankreas mit Auswirkungen auf die endokrine Funktion, Endokrinoopathien, medikamentös-chemisch induzierter Diabetes, genetische Defekte der Insulinwirkung, andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können sowie Infektionen (vgl. Kerner, Brückel 2014; ADA 2014).

Der *Gestationsdiabetes* stellt eine weitere Form dar und wird als eine Glukosetoleranzstörung definiert, die erstmals in der Schwangerschaft auftritt.

### 1.2 Klinisches Bild des Typ 2-Diabetes mellitus

Aufgrund zunächst auftretender unspezifischer und gering ausgeprägter Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Infektionen, wird der Beginn des Typ 2-Diabetes mellitus von den Betroffenen oft erst sehr spät, meist zufällig im Rahmen einer Routineuntersuchung bemerkt und als wenig dramatisch, da nicht schmerzhaft empfunden. So muss man nicht selten davon ausgehen, dass die Erkrankung mehrere Jahre unentdeckt bleibt (vgl. WHO 1999). Das wiederum führt dazu, dass viele der Folgeerscheinungen des Diabetes mellitus wie mikro-und/oder makrovaskuläre Veränderungen schon bei der Diagnosestellung vorhanden sind (vgl. Müller-Wieland 2015; Matthaei et al. 2012; Heller et al. 2014). Oftmals wird erst aufgrund des Auftretens einer solchen Folgeerkrankung, seien es Augenveränderungen, ein Myokardinfarkt, ein Apoplex oder deren Vorstadien, der Diabetes entdeckt.

Das klinische Bild des Diabetes mellitus wird geprägt von dem Leitsymptom der Hyperglykämie in ausgeprägten Stadien mit Polyurie und die Polydipsie.

### 1.3 Diagnostik des Diabetes mellitus

Die Diagnostik des Diabetes mellitus erfolgt über den Nachweis einer chronischen Hyperglykämie. Durch eine Expertenkommission der American Diabetes Association (ADA) wurden dazu 1997 Diagnosekriterien festgelegt, deren letzte Überarbeitung 2009 stattfand und die aktuell gültig sind. Die Diagnose des Diabetes mellitus kann, wie in Tabelle 1 aufgezeigt, entweder durch einen wiederholt gemessenen erhöhten Nüchtern- oder Gelegenheits-Plasmaglukosewert, einen erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Wert oder mittels eines standardisierten oralen Glukosetoleranztests gestellt werden.

Ein erhöhtes Diabetesrisiko besteht bei den in Tabelle 2 aufgeführten Werten. Das Risiko des Übergangs in einen manifesten Diabetes mellitus liegt etwa bei 2 bis 5 %, lässt sich aber durch eine Modifikation des Lebensstils häufig vermeiden (vgl. Pfohl 2014).

Tabelle 1: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus (modifiziert nach Pfohl 2014)

Diagnosekriterien des Diabetes mellitus	
Messvariable	Grenzwert
HbA <sub>1c</sub>	≥ 6,5 % (48 mmol/mol)
Nüchtern-Plasmaglukose <sup>1</sup>	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
Gelegenheits-Plasmaglukose <sup>2</sup>	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
2-h-Plasmaglukose im 75-g-oGTT	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

<sup>1</sup> Nüchtern ist definiert als keine Kalorienaufnahme seit mindestens 8 h, <sup>2</sup> Bestimmung zu zwei unabhängigen Zeitpunkten.

Tabelle 2: Erhöhtes Diabetesrisiko (modifiziert nach Pfohl 2014)

Plasmaglukose-und HbA <sub>1c</sub> -Bereiche mit erhöhtem Diabetesrisiko	
Messvariable	Risikobereich
HbA <sub>1c</sub>	5,7 – 6,4 % (39–47 mmol/mol)
Nüchtern- Plasmaglukose	100 – 125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l)
2-h-Plasmaglukose im 75-g-oGTT	140 – 199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l)

### 1.4 Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus

Die Empfehlungen zur Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus sind in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) formuliert, die von der Bundesärztekammer (BÄK), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und dem Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD) unter Einbeziehung internationaler Leitlinien erarbeitet und kontinuierlich aktualisiert werden. Der Algorithmus zur medikamentösen Therapie des Typ 2-Diabetes befindet sich im Anhang (Abbildung 41, S. 106). Sowohl in den nationalen, als auch in den internationalen Empfehlungen und Leitlinien zur Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus steht ein individuelles Vorgehen im Vordergrund (vgl. Kellerer 2014).

Am Anfang einer jeden antidiabetischen Therapie steht leitliniengerecht die Veränderung des Lebensstils (Basistherapie). Dazu zählen eine gesunde Ernährung, mehr bzw. ausreichende Bewegung und Gewichtsabnahme.

Bei Nichterreichen der individuellen Zielwerte des HbA<sub>1c</sub>-Wertes setzt zunächst eine Pharmaka-Monotherapie ein, deren Mittel der ersten Wahl das Metformin darstellt.

- Das Metformin gehört zur Substanzklasse der Biguanide. Seine Hauptwirkung ist die Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Es hat keinen Einfluss auf die endokrine Insulinsekretion und verursacht keine Hypoglykämien.

Bei unzureichendem Effekt auf die diabetische Stoffwechseleinstellung soll nach den Leitlinien das Metformin mit einem weiteren Antidiabetikum kombiniert und bei Metformin-Unverträglichkeit initial ein anderer Wirkstoff eingesetzt werden. In Frage kommen hier aktuell die Alpha-Glukosidase-Inhibitoren,

Dipeptidylpeptidase-(DPP)4-Inhibitoren, Glukagon-Like-Peptide-(GLP)1-Rezeptoragonisten, Insuline, Sodium-Glukose-Transporter-(SGLT)2-Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe (in alphabetischer Reihenfolge).

- Die Alpha-Glukosidase-Inhibitoren (Arcabose, Miglitol) hemmen den Kohlenhydratabbau im Dünndarm und reduzieren damit den postprandialen Blutzuckeranstieg. Ausgeprägte gastrointestinale Nebenwirkungen führten dazu, dass diese Substanzen kaum noch eingesetzt werden.
- DPP4-Inhibitoren (Sitagliptin, Saxagliptin) hemmen die Dipeptidyl-Peptidase und damit den Abbau des Inkretinhormons Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1). Sie steigern so die glukoseabhängige Insulinfreisetzung und Glukagonhemmung. Die Substanzen haben nur ein geringes Hypoglykämierisiko und sind gewichtsneutral.
- Ähnlich wirken die GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid). Sie ahmen die oben beschriebene Wirkung des Darmhormons GLP-1 nach. Zusätzlich wirken sie appetithemmend und verzögern die Magenentleerung, wodurch eine Gewichtsreduktion möglich ist. Die Substanzen müssen subkutan injiziert werden.
- Beim Insulin handelt es sich um ein den Blutzucker senkendes Proteinohormon. Es ist das älteste und wirksamste Medikament zur Blutzuckersenkung, geht jedoch mit einem Hypoglykämierisiko und einer möglichen Gewichtszunahme einher. In Deutschland sind aktuell mehr als 100 subkutan injizierbare Insuline erhältlich. Man unterscheidet kurz wirkende, lang wirkende und Mischinsuline. Die kurz wirkenden Insuline, die zu den Mahlzeiten verabreicht werden, sind Humaninsulin/Normalinsulin (Actrapid, Berlinsulin H Normal, Huminsulin Normal, Insuman Rapid) mit einer Wirkdauer von ca. 4 bis 6 Stunden und die schnellen Insulinanaloga (Apidra, Humalog, NovoRapid) mit einer Wirkdauer von ca. 2 bis 3 Stunden. Zu den lang wirkenden Insulinen gehören die NPH (Neutrales Protamin Hagedorn) - Verzögerungsinsuline (Berlinsulin H Basal, Huminsulin Basal, Insuman Basal, Protaphan HM) mit einer Wirkdauer von ca. 8 bis 12 Stunden und die lang wirkenden Insulinanaloga (Lantus, Levemir, Toujeo), die ca. 18 bis 26 Stunden wirken. Die Mischinsuline (Actraphane, Berlinsulin H 30/70, Insuman



Comb 25, Mixtard 30/70 Human) enthalten ein kurz- und ein langwirksames Insulin.

- SGLT2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Empagliflozin) wirken über eine Hemmung der renalen Glukosereabsorption, was neben der antihyperglykämischen Wirkung eine Reduktion des Gewichtes und des Blutdrucks bewirken kann.
- Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepid, Gliquidon) blockieren die ATP-abhängigen Kaliumkanäle der Betazellen, wodurch es zu einer glukoseunabhängigen Insulinsekretion kommt. Dies kann jedoch zu einer Hypoglykämiegefahr und einer Gewichtszunahme führen.

Die Glinide sind seit 2016 nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen verordnungsfähig, für die Glitazone gilt dies schon seit 2011.

- Glinide (Repaglinid) bewirken ebenso wie die Sulfonylharnstoffe eine Blockade der Kaliumkanäle der Betazelle, wirken jedoch schneller und kürzer. Sie führen ebenso wie die Sulfonylharnstoffe zu einer Hypoglykämiegefahr und einer Gewichtszunahme.
- Glitazone (Pioglitazon) erzielen ihre Wirkung durch Aktivierung des PPAR-Gamma-Rezeptors (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor), was zu einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit der Körperzellen führt. Nebenwirkungen können Gewichtszunahme, Ödembildung und Herzinsuffizienz sein.

Sollte mit einer Zweifach-Kombination der HbA<sub>1c</sub>-Zielwert weiterhin nicht erreichbar sein, kann eine Dreifach-Kombinationsgabe oraler Antidiabetika erwogen (Empfehlung der DDG und DGIM; keine Empfehlung durch DEGAM und AkdÄ) oder eine intensivierte(re) Insulintherapie hinzugenommen werden. Welche Form der Insulintherapie zur Anwendung kommt, muss anhand der individuellen Präferenzen des Patienten, des Hypoglykämierisikos und des Körpergewichtes entschieden und mit dem Patienten abgestimmt werden. Die zur Verfügung stehenden Formen der Insulintherapie sind:

- Die basalunterstützte orale Therapie (BOT) mit einem Basalinsulin unter Beibehaltung oraler Antidiabetika.
- Die BOT mit GLP1-Rezeptoragonisten.

- Die konventionelle Insulintherapie (CT) mit ein bis zwei Injektionen eines Mischinsulins und ggf. zusätzlicher Gabe oraler Antidiabetika (OAD).
- Die supplementäre Insulintherapie (SIT) in Form präprandialer Insulininjektionen ggf. unter Fortsetzung der OAD-Gabe.
- Die intensivierte Insulintherapie (ICT), unter der man die Gabe eines präprandial zu injizierenden Kurzzeitinsulins und zusätzlich eines Langzeitinsulins versteht. Zusätzlich kann ggf. ein OAD weiterhin gegeben werden.

(Vgl. BÄK, KBV, AWMF: NVL 2013; Landgraf et al. 2014; Müller-Wieland 2015.)

In Abbildung 1 sind die allgemeinen Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) zur antihyperglykämischen Therapie bei Typ 2-Diabetes zusammengefasst, die weitestgehend, ausgenommen die Thiazolidindione, mit dem Therapiealgorithmus der DDG/DGIM übereinstimmen.

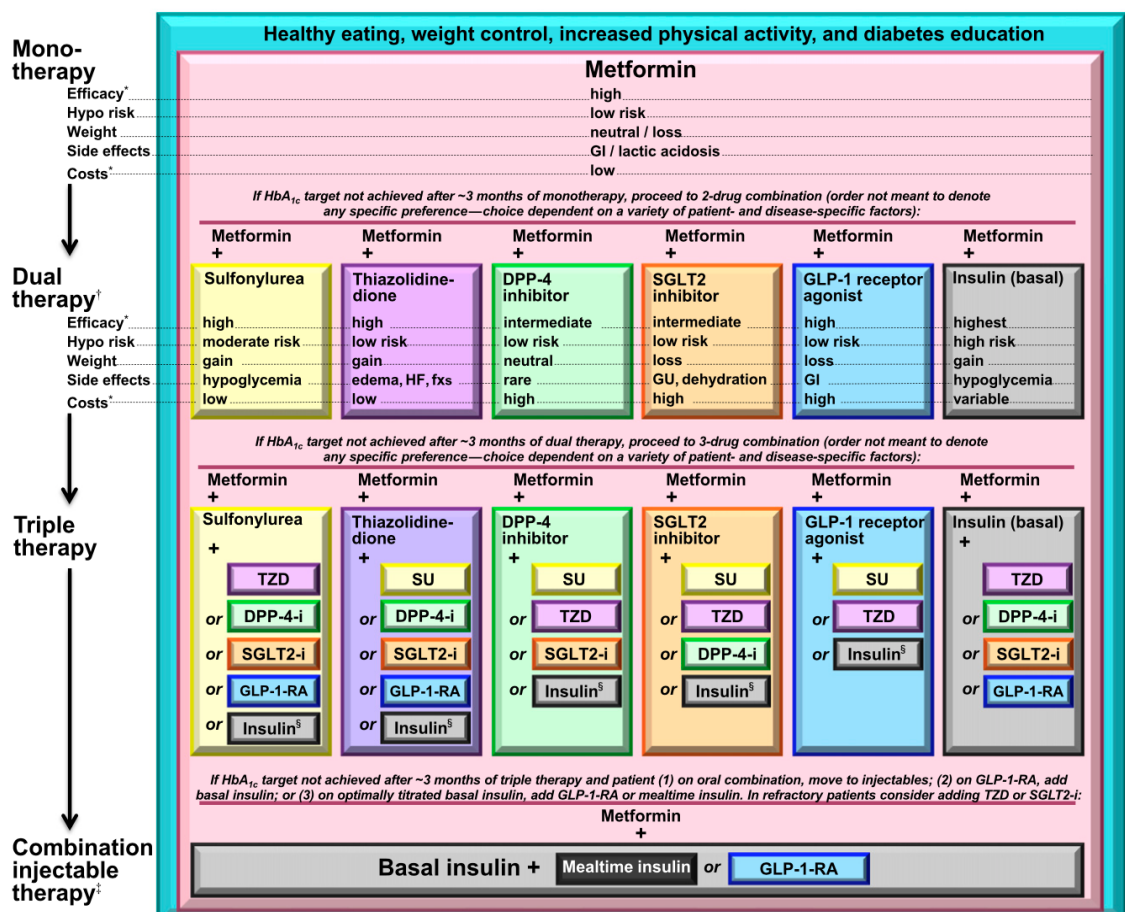


Abbildung 1: Stufenplan der Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus (Inzucchi et al. 2015)

## 2 Studienziele und Fragestellungen

Die Diabetesprävalenz steigt sowohl in Deutschland als auch weltweit durch Bevölkerungswachstum und Alterung dramatisch an (vgl. Heidemann 2011 u. 2013; Danaei 2011). Nach Angaben der WHO starben im Jahre 2012 weltweit mehr als 1,5 Millionen Menschen an den Folgen des Diabetes. Sollte sich diese Entwicklung fortsetzen, könnte der Diabetes bis 2030 zu den sieben häufigsten Todesursachen gehören. Um das zu verhindern, ist eine frühe Diagnostik und rechtzeitige Therapie von eminenter Bedeutung (vgl. Ärztezeitung 2016).

Gerade in der Therapie der Erkrankung sind in den letzten 20 Jahren größere Entwicklungsschritte zu verzeichnen. Mehrere neue Medikamente wurden für die Behandlung des Typ 2-Diabetes mellitus zugelassen. Auch die Insulintherapie hat sich immer weiter differenziert.

Unklar ist jedoch die Frage, ob die veränderten therapeutischen Möglichkeiten auch zu einer verbesserten Diabeteskontrolle führen oder ob andere Faktoren, wie z.B. ernährungstherapeutische Strategien oder die Erweiterung des Bewegungsumfangs, eine mindestens ebenso große Rolle spielen.

Ziel dieser retrospektiven unizentrischen Studie ist es deshalb, eine Analyse der Veränderungen der Diabeteseinstellung, der Art und Schwere von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen, der Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten von Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus, die in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis in Grevesmühlen im Jahre 2006 und im Vergleich dazu im Jahre 2016 behandelt wurden, durchzuführen. Untersucht werden soll des Weiteren, ob Veränderungen der therapeutischen Strategien durch den Einsatz neuer und moderner Medikamente und die Selbstkontrolle der Patienten mittels Blutzuckerselbstmessung zu einer Veränderung der diabetischen Stoffwechseleinstellung der untersuchten Patienten geführt haben.

Die sich daraus ergebenden Fragestellungen lauten:

- Welche Veränderungen finden sich bei Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis in einem ländlichen Gebiet in einer querschnittlichen Untersuchung im Abstand von 10 Jahren?
- Welche Veränderungen finden sich in einem Kollektiv von Typ 2-Diabetikern derselben Schwerpunktpraxis in einer längsschnittlichen Analyse nach 10 Jahren?

Im Speziellen soll untersucht werden:

- Welchen Einfluss hat die Progredienz der Erkrankung auf die klinische und medikamentöse Diabeteseinstellung der Patienten?
- Wie wirkt sich die in der Normalbevölkerung zu beobachtende allgemeine Gewichtszunahme auf die quer- und längsschnittlich verfolgten Patientengruppen aus?
- Welchen Einfluss haben nichtmedikamentöse Maßnahmen auf die Diabetesführung und Einstellung?
- Wie veränderte sich die orale antidiabetische Therapie beider Gruppen?
- Wie veränderte sich die Insulinbehandlung einschließlich der Selbstmessungen im Verlauf von 10 Jahren in beiden Gruppen?
- Welchen Einfluss haben Diabetesdauer und Einstellung auf die Folgeerkrankungen in beiden Gruppen?

### 3 Patienten und Methoden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock unter der Nummer A 2016-0085 registriert und begutachtet. Es wurden keine ethischen Bedenken geäußert.

#### 3.1 Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs

In die vorliegende Studie sind diejenigen Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus aufgenommen worden, die sich im 2. Quartal des Jahres 2006 sowie im 2. Quartal des Jahres 2016 in der Behandlung der diabetologischen Schwerpunktpraxis in Grevesmühlen befunden haben. Die erhobenen Daten entstammen dem Praxisverwaltungsprogramm DATA-AL sowie den in Papierform vorliegenden Patientenakten und Arztbriefen.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit T2DM, die wegen eines weit fortgeschrittenen Alters und Multimorbidität die Praxis nicht mehr aufsuchen konnten und deren Betreuung ausschließlich per Hausbesuch stattfand. Bei diesen Patienten war keine vollständige Datenerhebung möglich.

#### 3.2 Daten und studienspezifische Untersuchungen

Die erhobenen deskriptiven Daten der Studienpatienten bestanden aus Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und BMI. Diese entstammen der Patientenakte, der sie retrospektiv entnommen wurden. Dies trifft ebenfalls auf die anamnestischen Daten bezüglich der Diabetesdauer, der aktuellen Diabetesmedikation, dem Vorliegen von Folge- und Begleiterkrankungen des Typ 2-Diabetes mellitus, der Therapie der Begleiterkrankungen, dem Raucherstatus und den Informationen aus zurückliegenden Krankenhausaufenthalten zu. Für die Analyse der Krankenhausaufenthalte/pro Kopf fanden nur diejenigen Krankenhausaufenthalte Berücksichtigung, die in den letzten 12 Monaten vor dem jeweiligen Untersuchungszeitpunkt lagen.

Um weitere Informationen über die Studienteilnehmer zu eruieren, sind die folgenden Variablen ebenfalls in die Analyse aufgenommen worden:

- Blutdruck
- Aktueller Blutzucker zum Erhebungszeitpunkt
- HbA<sub>1c</sub>
- Lipidstatus (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride)
- Harnsäure
- Kreatinin
- Glomeruläre Filtrationsrate
- Microalbuminurie
- Stimmgabeltest
- Ophthalmologischer Untersuchungsstatus

### 3.2.1 Erfassung des Blutdruckes

Die Messung des Blutdruckes erfolgte in der diabetologischen Schwerpunktpraxis in Grevesmühlen am sitzenden Patienten mit dem Blutdruckmessgerät *boso-medicus uno*. Das Gerät ist mit dem Prüfsiegel der Deutschen Hochdruckliga 2005 ausgestattet.<sup>2</sup> (vgl. Hochdruckliga 2017). Gemessen wurde entweder mit einer Standard-Manschette oder bei Bedarf mit einer XL-Manschette am Oberarm.

### 3.2.2 Erfassung der Glucosestoffwechselparameter

Bei allen Diabetikern wurde zur Erfassung der aktuellen und mittelfristigen Diabeteseinstellung im Rahmen der Vorstellung in der Praxis der aktuelle Blutzucker und der HbA<sub>1c</sub>-Wert bestimmt.

Die Messung des aktuellen Blutzuckers erfolgte mit dem *Blut-Glucose-Analyzer HemoCue Glucose* der Firma HemoCue GmbH, der die Glucose aus

---

<sup>2</sup> lt. Produktinformation der Bosch + Sohn GmbH

Kapillarblut photometrisch mit einer modifizierten Glucose Dehydrogenase bestimmt.<sup>3</sup>

Die Bestimmung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes fand ebenfalls in der Praxis in Grevesmühlen statt. Im Jahre 2006 geschah dies mit dem *NycoCard® Reader II* der Firma Axis-Shield. Das Gerät ist standardisiert nach den Empfehlungen des European Reference Laboratory for Glycohemoglobin (ERL).<sup>4</sup> Im Jahre 2016 wurde der HbA<sub>1c</sub>-Wert mit Hilfe des *Super ID clinchem* der Firma Dr. Müller Gerätebau GmbH ermittelt. Das Gerät erfüllt die Anforderungen der Richtlinie 98/79/EG für In-vitro-Diagnostika und die Din EN 13485 Norm für Medizinprodukte-Qualitätsmanagementsysteme. Der Test ist standardisiert nach der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Referenzmethode.

### 3.2.3 Erfassung der Lipidstoffwechselfparameter

Eine Lipidstoffwechselstörung gehört zum Risikoprofil der Patienten mit Typ 2-Diabetes. Um dies näher zu beleuchten, fanden die folgenden Lipidstoffwechselfparameter Eingang in die Analyse:

- Cholesterin gesamt
- HDL (High-density lipoprotein) -Cholesterin
- LDL (Low-density lipoprotein) -Cholesterin
- Triglyzeride

Diese Laborparameter wurden im Zentral-Labor Lübecker Ärzte GbR in Lübeck bestimmt. Die HDL-Messung aus Serum erfolgte als enzymatischer Farbtest im Jahre 2006 mit dem Gerät *Hitachi 911 C* und im Jahre 2016 mit dem Gerät *AU5800* der Firma *Beckman-Coulter*. Der LDL-Wert ist ein Rechenwert (Friedewald-Formel:  $\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - [\text{Triglyzeridwert} : 5]$ ). Das Gesamt-Cholesterin und ebenso die Triglyzeride wurden aus dem Serum 2006 colorimetrisch mit dem Gerät *Vitros* und 2016 als enzymatischer Farbtest mit dem Gerät *AU 5800* bestimmt.

---

<sup>3</sup> lt. Produktinformation der HemoCue GmbH

<sup>4</sup> lt. Produktinformation der Alere GmbH

### 3.2.4 Erfassung der Harnsäurespiegel

Die Analyse der Harnsäure-Werte fand ebenfalls im Zentral-Labor Lübecker Ärzte statt. Die Messung erfolgte im Jahre 2006 colorimetrisch mit dem Gerät und 2016 als enzymatischer Farbstest wiederum mit dem Gerät AU5800 der Firma Beckman-Coulter.

### 3.2.5 Erfassung der Nierenfunktionsparameter

Die Untersuchung der Nierenfunktion basierte auf der Analyse der Kreatinin-Werte, der glomerulären Filtrationsrate und der Mikoralbuminurie.

Zur Messung des Kreatinin-Wertes wurde das Blut in das Zentral-Labor Lübecker Ärzte geschickt und das Serum im Jahre 2006 mittels eines kinetischen Farbstestes mit Hilfe des Gerätes Vitros untersucht. Im Jahre 2016 erfolgte die gleiche Untersuchung jedoch unter Verwendung des Gerätes AU5800 der Firma Beckman-Coulter. Die Glomeruläre Filtrationsrate ist ein auf der Grundlage der MDRD-Formel (Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-Studie) vom Labor ermittelter Rechenwert. Zur Früherkennung einer möglichen diabetischen Nephropathie wurde in der Praxis in Grevesmühlen aus dem Mittelstrahlurin des Untersuchungsmorgens mit Hilfe des Accu-Check Micral-Test® ein immunologischer semiquantitativer Test auf Albumin im Urin vorgenommen.

### 3.2.6 Diabetesbedingte Folgeerkrankungen

Die Folgeerkrankungen des Typ 2-Diabetes mellitus werden in mikrovaskuläre und makrovaskuläre Folgeerkrankungen unterteilt. Nachstehend wird erläutert, wie deren Erfassung stattfand.

#### 3.2.6.1 Mikrovaskuläre Folgeerkrankungen

Zu den mikrovaskulären Folgeerkrankungen des Typ 2- Diabetes mellitus, auf die in dieser Arbeit eingegangen werden soll, zählen die sensomotorische di-



abetische periphere Polyneuropathie, die diabetische Retino- und Makulopathie und die diabetische Nephropathie. Zur autonomen diabetischen Neuropathie sind keine Informationen erhoben worden.

Die *sensomotorische diabetische periphere Polyneuropathie* wurde mittels Stimmgabeltest nach *Rydel-Seiffer*, also der Testung des Vibrationsempfindens als Komponente der haptischen Wahrnehmung mit einer schwingenden Stimmgabel am Knöchel oder am Großzehengrundgelenk, ermittelt (vgl. Lehman 1992). Ein Ergebnis von kleiner als 5/8, welches zumeist mit anderen bestehenden Befunden, wie einem eingeschränkten Monofilamenttest nach *Semmes/Weinstein* oder subjektiv geklagten Symptomen, wie Kribbelparästhesien, Brennen oder Taubheitsgefühl der Füße assoziiert war, wurden als diabetische Polyneuropathie gedeutet (Ziegler et al. 2014).

Die Angaben über die *diabetische Retinopathie* und die *diabetische Makulopathie* entstammen dem ophthalmologischen Untersuchungsbefund. Die Vorstellung der Diabetiker beim Ophthalmologen erfolgt laut Festlegung des Disease-Management-Programms (DMP) für Typ 2-Diabetiker der Krankenkassen regelmäßig mindestens einmal jährlich, bei auffälligen Befunden nach Maßgabe des untersuchenden Augenarztes auch öfter. Der Ophthalmologe wurde von den Patienten eigenständig ausgesucht und konsultiert. Aufgrund des ländlichen Einzugsgebietes mit zum Teil weiten Anfahrtswegen und der mitunter schwierig zu erlangenden Termine waren diese jährlichen Untersuchungen nicht immer einzuhalten. Daher mussten in 89 Fällen ( $\approx 9,2\%$  des Gesamtkollektivs) die in den Krankenakten vorliegenden augenärztlichen Befunde der umliegenden Jahre der Analyse zugeführt werden. Bei 16 Patienten ( $\approx 1,7\%$ ) war kein annähernd zeitnaher Befund zu eruieren und ein Patient verweigerte jegliche augenärztliche Konsultation.

Die *diabetische Nephropathie* ist aufgrund einer bestehenden und wiederholt nachweisbaren Mikroalbuminurie (20 – 200 mg/l) im Spontanurin und in fortschreitenden Stadien einer zusätzlich bestehenden reduzierten glomerulären Filtrationsrate angenommen bzw. diagnostiziert worden (vgl. Hasslacher 2014, 111ff.). Es erfolgte keine Stadieneinteilung.

### 3.2.6.2 Makrovaskuläre Folgeerkrankungen

Das Vorliegen einer *Koronaren Herzkrankheit* (KHK) wurde aus den anamnestischen Angaben der Krankenakte und den vorausgehenden Krankenhausaufenthalten eruiert. Berücksichtigung fanden dabei Myokardinfarkte, Koronarangiographien mit oder ohne Interventionen wie Stentimplantationen oder Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie (PTCA) bzw. mit vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ohne einen solchen.

Die Angaben über eine *cerebrale arterielle Verschlusskrankheit* (cAVK) entstammen gleichfalls den vorhandenen Unterlagen der Patienten und den vorliegenden Befunden. Hierzu zählten transitorische ischämische Attacken (TIA), prolongierte neurologische Defizite (PRIND) und Insulte. Einbezogen wurden auch duplexsonographische Untersuchungsbefunde der hirnvorsorgenden Arterien (HVA) mit ausgeprägten, bisher asymptomatischen arteriosklerotischen Veränderungen.

Eingang in die Arbeit fanden ebenso die Informationen über eine *periphere arterielle Verschlusskrankheit* (pAVK). Dabei erfuhren auch duplexsonographische Befunde von ausgeprägten arteriosklerotischen Veränderungen der Becken/Beingefäße mit interventionellen Eingriffen oder ohne diese Berücksichtigung. Zumeist erfolgte die Feststellung der Diagnose einer pAVK jedoch aufgrund klinischer Befunde, wie fehlender Fußpulse und einer eingeschränkten schmerzfreien Gehstrecke entsprechend der Stadieneinteilung der pAVK der Beingefäße nach Fontaine.

Alle erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes *Microsoft® Excel für Mac 2016* erfasst, welches auch der Erstellung der Graphiken diente. Weiterhin wurde für das Verfassen der Analyse das Programm *Microsoft® Word für Mac 2016* benutzt.

### 3.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 24.0 (SPSS Inc., USA).

Metrische Variablen wurden mittels *Kolmogorow-Smirnow-Test* auf Normalverteilung überprüft. Beim Vergleich von zwei unabhängigen normalverteilten Stichproben fand nach vorheriger Überprüfung der Homogenität der Varianzen mittels *Levene-Test* der *t-Test Anwendung*. Wenn im Levene-Test keine Homogenität der Varianzen nachweisbar war, ergab sich die Notwendigkeit des *Welch-Tests*, welcher eine Modifikation des t-Tests darstellt. Bei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde als nichtparametrisches Verfahren der *Mann-Whitney-U-Test* verwendet. Bei mehr als zwei Gruppen wurde als nichtparametrisches Verfahren der *Kruskal-Wallis-Test* angewendet. Der Auswertung kategorisierter Daten diente der *Chi-Quadrat-Test* bzw. der *exakte Test nach Fisher*. Vergleiche zweier gepaarter, normalverteilter Variablen fanden mittels *t-Test für abhängige Stichproben* statt. Bei nicht normalverteilten abhängigen Variablen erfolgte der Vergleich mit dem *Wilcoxon-Test* als nichtparametrisches Verfahren.

Ein p-Wert < 0,05 wurde für alle durchgeführten Tests als statistisch signifikant angenommen.

## 4 Ergebnisse

In die vorliegende retrospektive Studie flossen insgesamt 965 Datensätze von Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus ein, die im 2. Quartal des Jahres 2006 bzw. im 2. Quartal des Jahres 2016 in der diabetologischen Schwerpunktpraxis in Grevesmühlen behandelt wurden. Im Jahre 2006 waren dies 568 Patienten und 2016 waren es 397 Typ 2-Diabetiker, die in die Untersuchung aufgenommen wurden. Anhand dieser beiden Probandengruppen erfolgte eine Querschnittsanalyse der erhobenen Studiendaten. 192 Patienten stellten sich sowohl 2006 als auch 2016 vor. Deren Daten wurden zusätzlich einer Längsschnittanalyse unterzogen.

### 4.1 Basisparameter

#### 4.1.1 Altersverteilung

Beim Vergleich der beiden querschnittlich untersuchten Patientenkollektive (Abbildung 2) zeigt sich ein signifikanter Altersunterschied (Mann-Whitney-U-Test  $p < 0,001$ ). Während 2006 das mittlere Alter der Probanden 65,56 Jahre betrug, waren die 2016 untersuchten Patienten im Mittel 69,26 Jahre alt. Der jüngste Studienteilnehmer im Jahre 2006 war 21 Jahre, 2016 hingegen 36 Jahre alt. Das höchste Alter betrug 90 Jahre bzw. 91 Jahre.

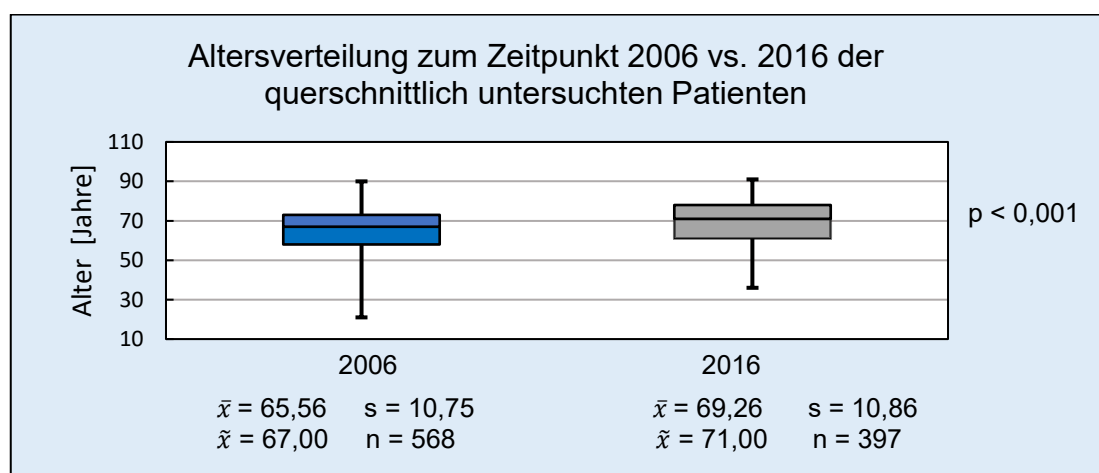


Abbildung 2: Vergleich der Altersverteilung in der Querschnittsuntersuchung  
Zeichenerklärung:  $\bar{x}$  = Mittelwert,  $\tilde{x}$  = Median,  $s$  = Standardabweichung

Die längsschnittlich untersuchten Patienten ( $n = 192$ ) waren zum ersten Messzeitpunkt 2006 im Mittel  $61,99 (\pm 9,43)$  Jahre alt. Der Median betrug 64,00 Jahre. Sie wurden 10 Jahre später erneut in die Analyse aufgenommen. Die Altersspanne reichte hier im Jahre 2006 von 37 bis 81 Jahren und entsprechend 2016 von 47 bis 91 Jahren.

### 4.1.2 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung unterschied sich sowohl in der querschnittlichen als auch in der längsschnittlichen Betrachtung zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant. In beiden Untersuchungsarmen überwiegen die Frauen geringfügig (Abbildung 3 und 4).

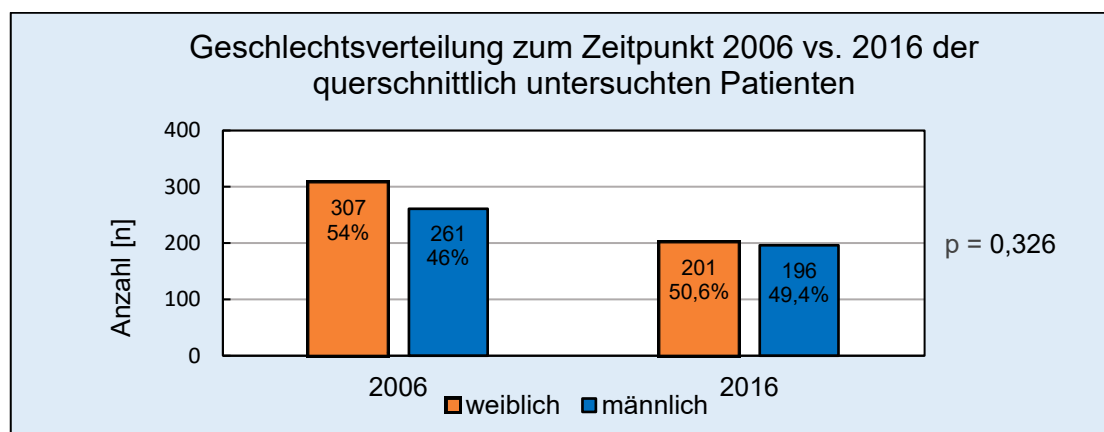


Abbildung 3: Vergleich der Geschlechtsverteilung in der Querschnittsuntersuchung  
Anmerkung: Anzahl (n) der Probanden: im Jahre 2006  $n = 568$ , im Jahre 2016  $n = 397$ .  
Signifikanzprüfung mit dem Fisher-Test.

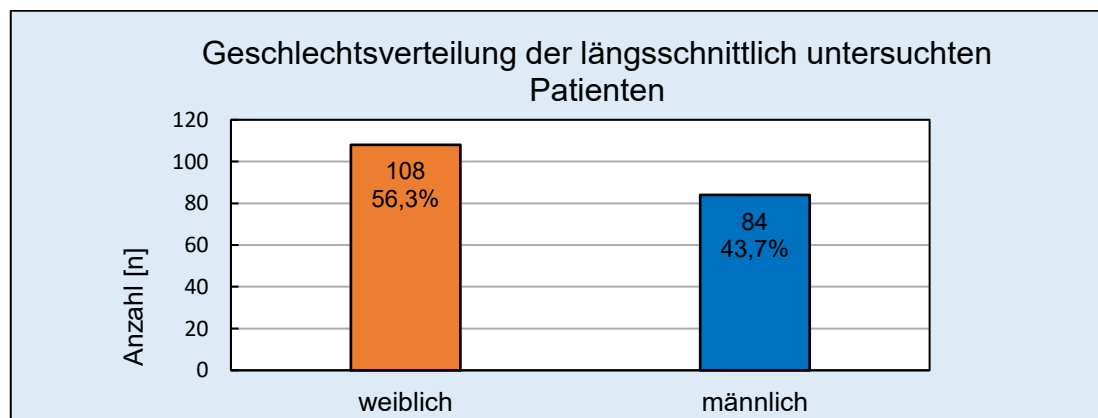


Abbildung 4: Geschlechtsverteilung in der Längsschnittuntersuchung  
Anmerkung: Anzahl (n) der Probanden:  $n = 192$ .

### 4.1.3 Diabetesdauer

In Bezug auf die Diabetesdauer lässt sich ein signifikanter Unterschied im querschnittlichen Vergleich (Abbildung 5) der beiden Kollektive darstellen. Bei den 2006 aufgenommenen Studienteilnehmern bestand der Diabetes mellitus im Mittel 10,67 ( $\pm 7,13$ ) Jahre. Die Zeitspanne reichte von 0,5 bis 40 Jahren. Bei den Probanden des Jahres 2016 lag die Diabetesdiagnose im Mittel schon 15,31 ( $\pm 8,97$ ) Jahre zurück. Das Intervall betrug hier 0,25 bis 46 Jahre.

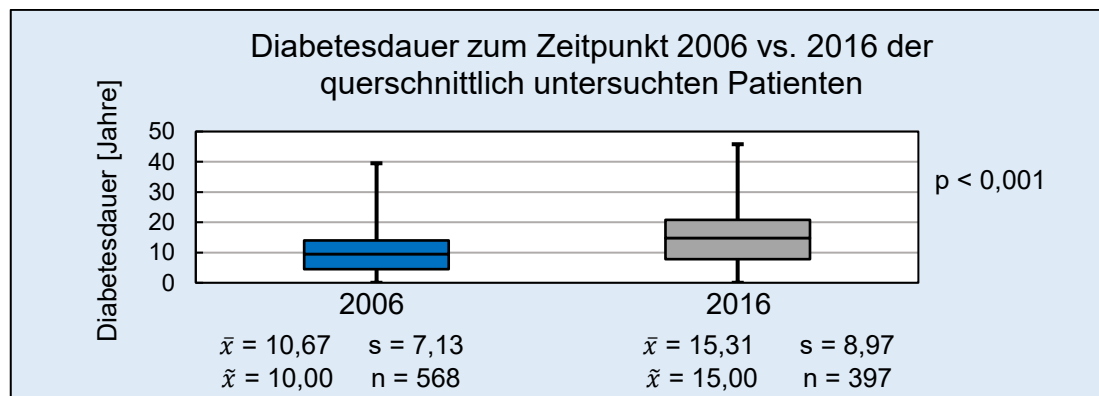


Abbildung 5: Vergleich der Diabetesdauer in der Querschnittsuntersuchung  
Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

In der längsschnittlichen Analyse (Abbildung 6) der 192 Personen bestand der Diabetes zum ersten Messzeitpunkt im Jahre 2006 im Mittel 10,18 ( $\pm 6,83$ ) Jahre und unterschied sich damit kaum von der Gesamtheit ( $n = 568$ ) der zu diesem Messzeitpunkt bestehenden Diabetesdauer. Der Median lag bei 9,00 Jahren und die Zeitspanne reichte von 0,5 bis 31 Jahren. 10 Jahre nach der ersten erfolgte die 2. Erhebung der Daten.

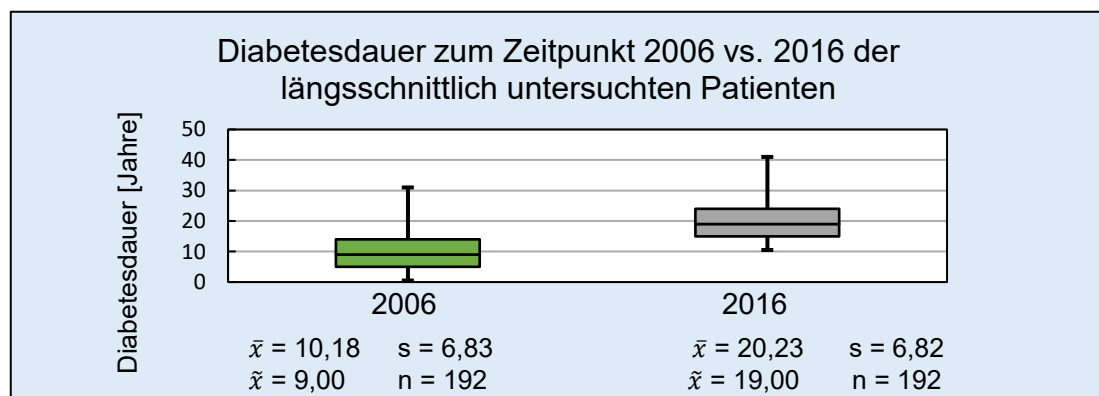


Abbildung 6: Diabetesdauer in der Längsschnittuntersuchung

## 4.2 Metabolische Faktoren im Vergleich

### 4.2.1 Gewicht und BMI

Betrachtet man das Gewicht der untersuchten Patientenkollektive (Abbildung 7 und 8), so fällt auf, dass es sowohl in der Querschnitts- als auch in der Längsschnittuntersuchung von 2006 zu 2016 signifikant sank. In der Gesamtstichprobe des Jahres 2006 ( $n = 568$ ) betrug das Gewicht im Mittel 92,55 kg. Im Vergleich dazu wogen die Probanden 2016 ( $n = 397$ ) mit 89,07 kg im Mittel 3,48 kg weniger. Ähnlich verhält es sich im längsschnittlichen Vergleich ( $n = 192$ ). Zum Zeitpunkt 2006 wogen die Studienteilnehmer im Mittel 92,05 kg und unterschieden sich damit kaum von dem Gesamtkollektiv 2006, wohingegen die Gruppe im Jahre 2016 mit 87,86 kg im Mittel 4,19 kg weniger wog.

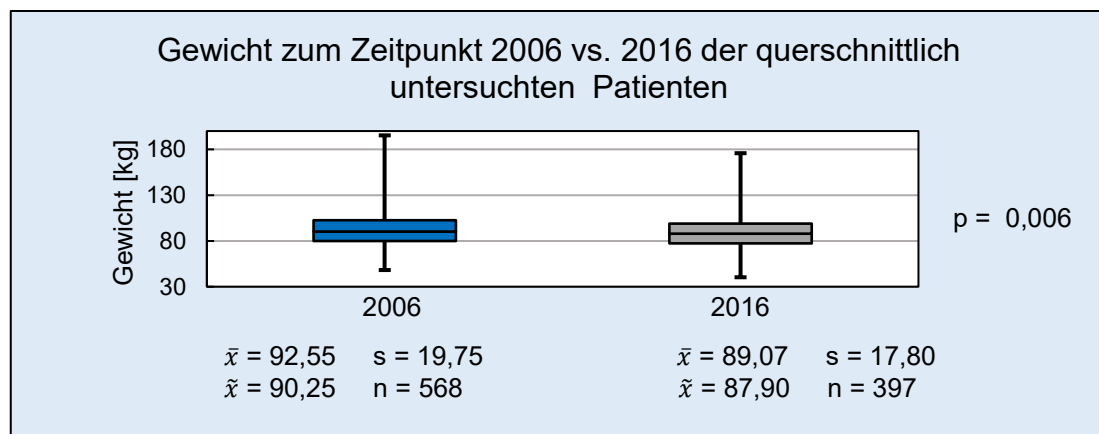


Abbildung 7: Gewichtsvergleich in der Querschnittsuntersuchung  
Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

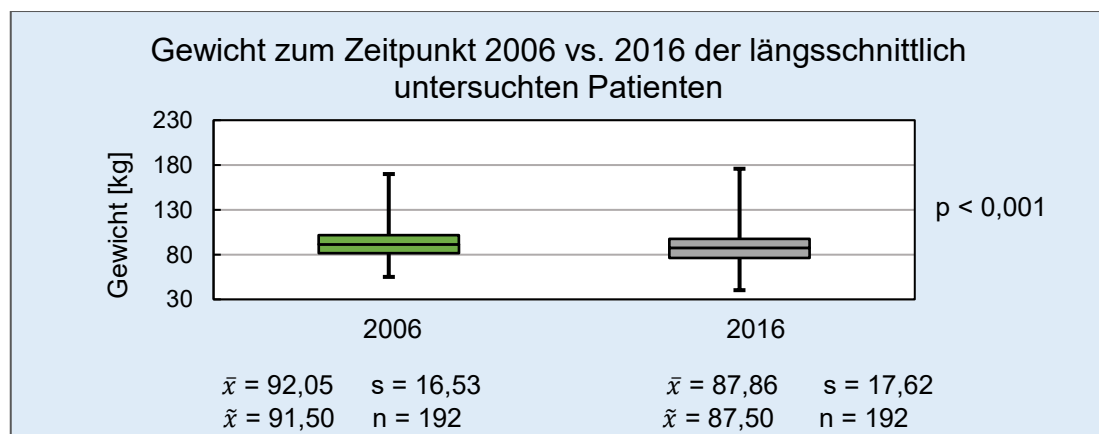


Abbildung 8: Gewichtsvergleich in der Längsschnittuntersuchung  
Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem t-Test für gepaarte Stichproben.

Vergleicht man die Gewichtsspannen (Abbildung 7 und 8), so war das minimale Gewicht der querschnittlich untersuchten Gesamtstichprobe 2006 mit 48 kg höher als 2016 mit 40 kg. Der schwerste Proband wog 2006 mit 195,3 kg ganze 19,5 kg mehr als der schwerste Studienteilnehmer 2016 mit einem Gewicht von 175,8 kg. In der Längsschnittuntersuchung war das minimale Gewicht 2006 mit 55,1 kg ebenfalls höher als 2016 mit 40,3 kg. Jedoch war der schwerste Untersuchungsteilnehmer 2006 mit 169,9 kg leichter als der schwerste Proband 2016 mit einem Gewicht von 175,8 kg.

Bei der Betrachtung der mittleren Body-Mass-Indizes (BMI), wird erwartungsgemäß in beiden Studienarmen ebenfalls ein signifikanter Abfall sichtbar, wie in Abbildung 9 und 10 dargestellt ist.

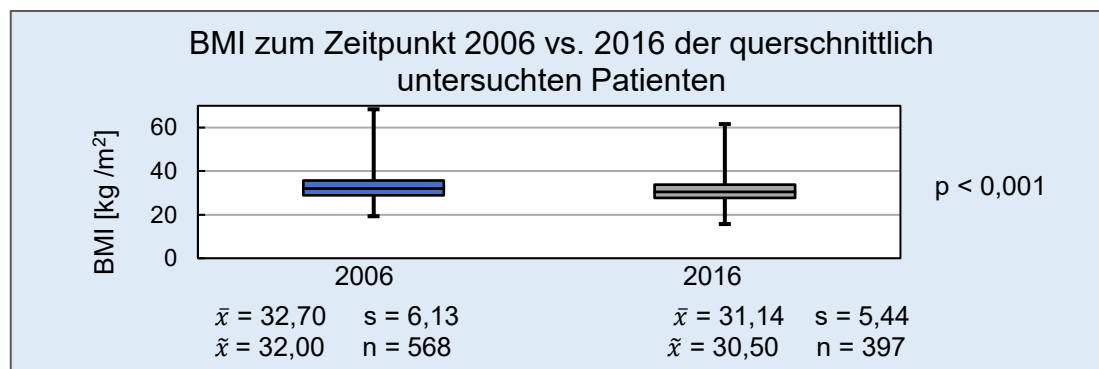


Abbildung 9: Vergleich des Body-Mass-Indexes (BMI) in der Querschnittsuntersuchung  
Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

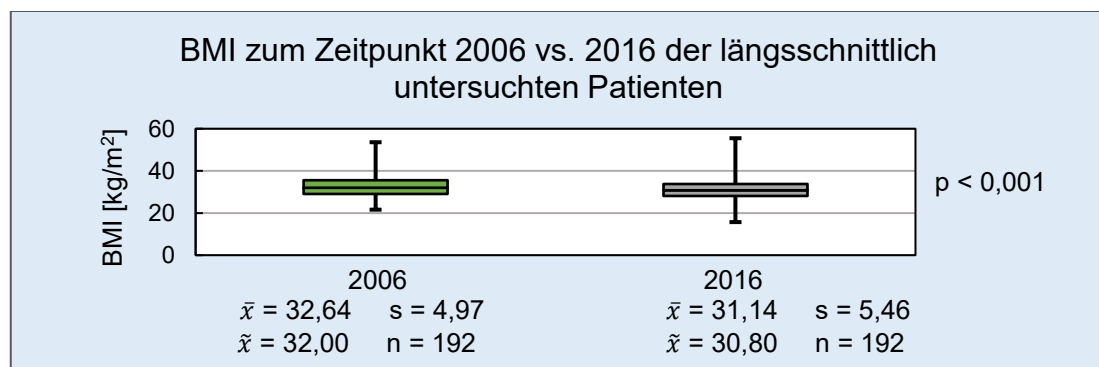


Abbildung 10: Vergleich des Body-Mass-Indexes (BMI) in der Längsschnittuntersuchung  
Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Wilcoxon-Test.

Die BMI-Werte reichen im Querschnittvergleich im Jahre 2006 von minimal 19,3 bis maximal 68,4 kg/m<sup>2</sup>. Im Jahre 2016 hingegen von 15,7 bis 61,6 kg/m<sup>2</sup>.



In der längsschnittlichen Analyse erstrecken sich die Werte 2006 von 21,6 bis 53,6 kg/m<sup>2</sup> und 2016 von 15,7 bis 55,5 kg/m<sup>2</sup>.

### 4.2.2 Aktueller Blutzucker in der Sprechstunde

Die aktuell beim Besuch der Sprechstunde gemessenen Blutzuckerwerte waren keine Nüchternwerte. Sie lagen im Querschnittsvergleich der Studienteilnehmer 2006 im Mittel bei 137,50 ( $\pm$  49,16) mg/dl und betrugen 2016 im Mittel 150,87 ( $\pm$  46,99) mg/dl. Im längsschnittlichen Vergleich war 2006 der Mittelwert 128,24 ( $\pm$  41,44) mg/dl und stieg 2016 auf 160,71 ( $\pm$  50,99) mg/dl an. In beiden Analysen sind die Anstiege der Werte signifikant (Mann-Whitney-U-Test bzw. Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ).

### 4.2.3 HbA<sub>1c</sub>-Werte

Aus Abbildung 11 wird ersichtlich, dass in der Querschnittsuntersuchung die HbA<sub>1c</sub>-Werte der Probanden im Vergleich des ersten zum zweiten Messzeitpunkt signifikant sanken (Mann-Whitney-U-Test  $p < 0,001$ ). Die Mittelwerte fielen von 6,97 % im Jahre 2006 auf 6,60 % im Jahre 2016. Der Median lag bei 6,90 % vs. 6,60 % und die Spanne der Werte reichte 2006 von 4,9 % bis 11,7 % vs. 4,1 % bis 9,7 % im Jahre 2016.

Anders sieht es im längsschnittlichen Vergleich (Abbildung 12) aus. Hier ist keine signifikante Dynamik im Verlauf der Werte zu erkennen. Die Mittelwerte dieser Studienteilnehmer lagen mit 6,74 ( $\pm$  0,72) % zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung 2006 ähnlich denen des 2. Messzeitpunktes im Jahre 2016, die im Mittel 6,67 ( $\pm$  0,85) % betrugen. Der Median lag bei 6,70 % vs. 6,60 %. Die Schwankungsbreite der Werte war im Jahre 2006 etwas geringer als in der Querschnittuntersuchung und lag zwischen 5,0 % und 8,5 %. Im Jahre 2016 dagegen war sie identisch der Querschnittanalyse und reichte von 4,1 % bis 9,7 %.

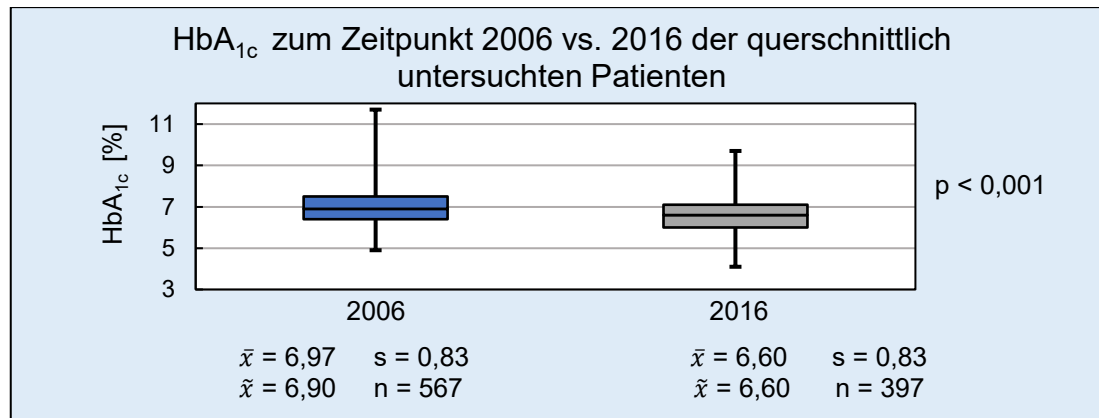


Abbildung 11: Vergleich der HbA<sub>1c</sub>-Werte in der Querschnittsuntersuchung

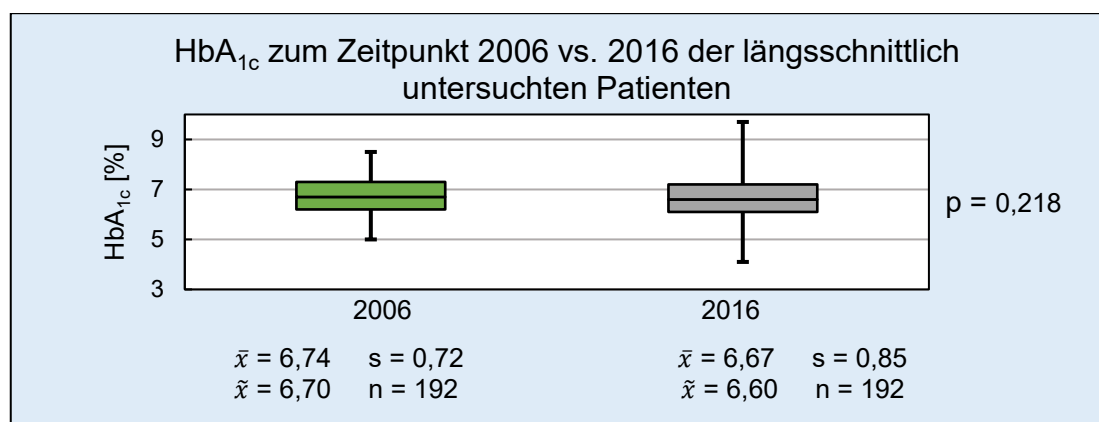


Abbildung 12: Vergleich der HbA<sub>1c</sub>-Werte in der Längsschnittuntersuchung  
Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Wilcoxon-Test.

Zur genaueren Betrachtung der HbA<sub>1c</sub>-Werte im Vergleich mit dem Alter der Probanden wurden die Kollektive jeweils in vier Altersgruppen eingeteilt. Es fällt hierbei in der Querschnittsuntersuchung (Abbildung 13) im Jahre 2006 ein sukzessiver, statistisch signifikanter Anstieg mit zunehmendem Alter (Kruskal-Wallis-Test  $p = 0,001$ ) auf. Die Mittelwerte schwankten zwischen 6,85 ( $\pm 0,83$ ,  $\tilde{x} = 6,80$ ) % in der jüngsten Gruppe und 7,23 ( $\pm 0,85$ ,  $\tilde{x} = 7,30$ ) % bei den Ältesten dieser Untersuchung. Nicht ganz so ausgeprägt, jedoch statistisch immer noch signifikant (Kruskal-Wallis-Test  $p = 0,027$ ) ist diese Steigerung auch 2016 zu beobachten. Die Schwankung der Mittelwerte lag hier zwischen 6,37 ( $\pm 0,73$ ,  $\tilde{x} = 6,30$ ) in der jüngsten Gruppe und 6,71 ( $\pm 0,84$ ,  $\tilde{x} = 6,70$ ) % bei den Ältesten.

In der Längsschnittanalyse (Abbildung 14) sank der HbA<sub>1c</sub>-Wert im Jahre 2006 im Vergleich der unter 55jährigen mit der Altersgruppe der 56 – 64jährigen

Probanden zunächst ab und stieg danach mit zunehmendem Alter statistisch gerade noch signifikant (Kruskal-Wallis-Test  $p = 0,041$ ) an. Die Mittelwerte bewegten sich zwischen  $6,53 (\pm 0,70, \tilde{x} = 6,40) \%$  und  $6,92 (\pm 0,75, \tilde{x} = 6,90) \%$ . Bei der Untersuchung dieses Kollektivs 10 Jahre später sind keine signifikanten Unterschiede in der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes im Vergleich der Altersgruppen mehr darzustellen. Die Werte lagen im Mittel zwischen  $6,54 (\pm 0,83, \tilde{x} = 6,45) \%$  und  $6,87 (\pm 0,79, \tilde{x} = 6,90) \%$  (Kruskal-Wallis-Test  $p = 0,111$ ).

Untersucht man nun die HbA<sub>1c</sub>-Werte getrennt nach den Geschlechtern (Tabelle 3 und 4 sowie Abbildung 13 und 14), so findet man in der Querschnitts- und in der Längsschnittuntersuchung jeweils einen gering höheren Wert bei den Frauen, der jedoch nur in dem längsschnittlich untersuchten Kollektiv des Jahres 2016 ein gerade noch signifikantes Niveau (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,040$ ) erreicht.

Tabelle 3: Mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert getrennt nach Geschlecht in der Querschnittsuntersuchung

Zeitpunkt	HbA <sub>1c</sub> [ $\bar{x}$ ; s]		Anzahl [n]		Signifikanz
	♀	♂	♀	♂	
Jahr					[p]
2006	$7,04 \pm 0,87$	$6,90 \pm 0,78$	306	261	0,086
2016	$6,62 \pm 0,81$	$6,59 \pm 0,84$	201	196	0,549

Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 4: Mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert getrennt nach Geschlecht in der Längsschnittuntersuchung

Zeitpunkt	HbA <sub>1c</sub> [ $\bar{x}$ ; s]		Anzahl [n]		Signifikanz
	♀	♂	♀	♂	
Jahr					[p]
2006	$6,77 \pm 0,73$	$6,69 \pm 0,72$	106	85	0,524
2016	$6,76 \pm 0,79$	$6,57 \pm 0,91$	107	85	0,040

Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Zum Vergleich der HbA<sub>1c</sub>-Werte mit dem Gewicht der Probanden (Abbildung 13 und 14), wurden die Studienteilnehmer erneut jeweils 4 annähernd gleich großen Gruppen zugeteilt. Signifikante Unterschiede zwischen diesen finden sich weder in der querschnittlichen noch in der längsschnittlichen Analyse.

Vergleicht man die Höhe der HbA<sub>1c</sub>-Werte mit der Diabetesdauer, so findet sich bei den querschnittlich untersuchten Studienkollektiven (Tabelle 5) zu beiden Messzeitpunkten ein sukzessiver, signifikanter Anstieg der Werte mit zunehmender Diabetesdauer.

Tabelle 5: Mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert im Vergleich zur Diabetesdauer in der Querschnittsuntersuchung

	HbA <sub>1c</sub> [ $\bar{x}$ ; s]				
	T2DM [Jahre]				
	≤ 6,0	6,1 – 11,0	11,1 – 17,0	≥ 17,1	
2006	6,78 ± 0,78	6,95 ± 0,88	7,05 ± 0,73	7,33 ± 0,90	p < 0,001
Anzahl [n]	187	155	144	81	gesamt 567
2016	6,20 ± 0,75	6,64 ± 0,84	6,61 ± 0,89	6,78 ± 0,75	p < 0,001
Anzahl [n]	76	69	99	153	gesamt 397

Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Kruskal-Wallis-Test.

Auch in der längsschnittlich analysierten Gruppe (Tabelle 6) ist bei der Erstuntersuchung im Jahre 2006 der allmähliche Anstieg der HbA<sub>1c</sub>-Werte statistisch signifikant, während 10 Jahre später, bei der zweiten Untersuchung dieser Patienten, die Diabetesdauer nur noch tendenziell, jedoch nicht mehr signifikant mit der Höhe des Wertes assoziiert ist.

Tabelle 6: Mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert im Vergleich zur Diabetesdauer in der Längsschnittuntersuchung

	HbA <sub>1c</sub> [ $\bar{x}$ ; s]				
	T2DM [Jahre]				
	≤ 5,0	5,1 – 9,0	9,1 – 14,0	≥ 14,1	
2006	6,56 ± 0,69	6,63 ± 0,66	6,75 ± 0,76	7,07 ± 0,72	p = 0,003
Anzahl [n]	54	51	41	45	191
	≤ 15	15,1 – 19,0	19,1 – 24,0	≥ 24,1	
2016	6,56 ± 0,90	6,66 ± 0,93	6,55 ± 0,79	6,94 ± 0,69	p = 0,062
Anzahl [n]	54	51	42	45	192

Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Kruskal-Wallis-Test.

Abbildung 13: Vergleich des HbA<sub>1c</sub>-Wertes mit verschiedenen Variablen in der querschnittlichen Analyse

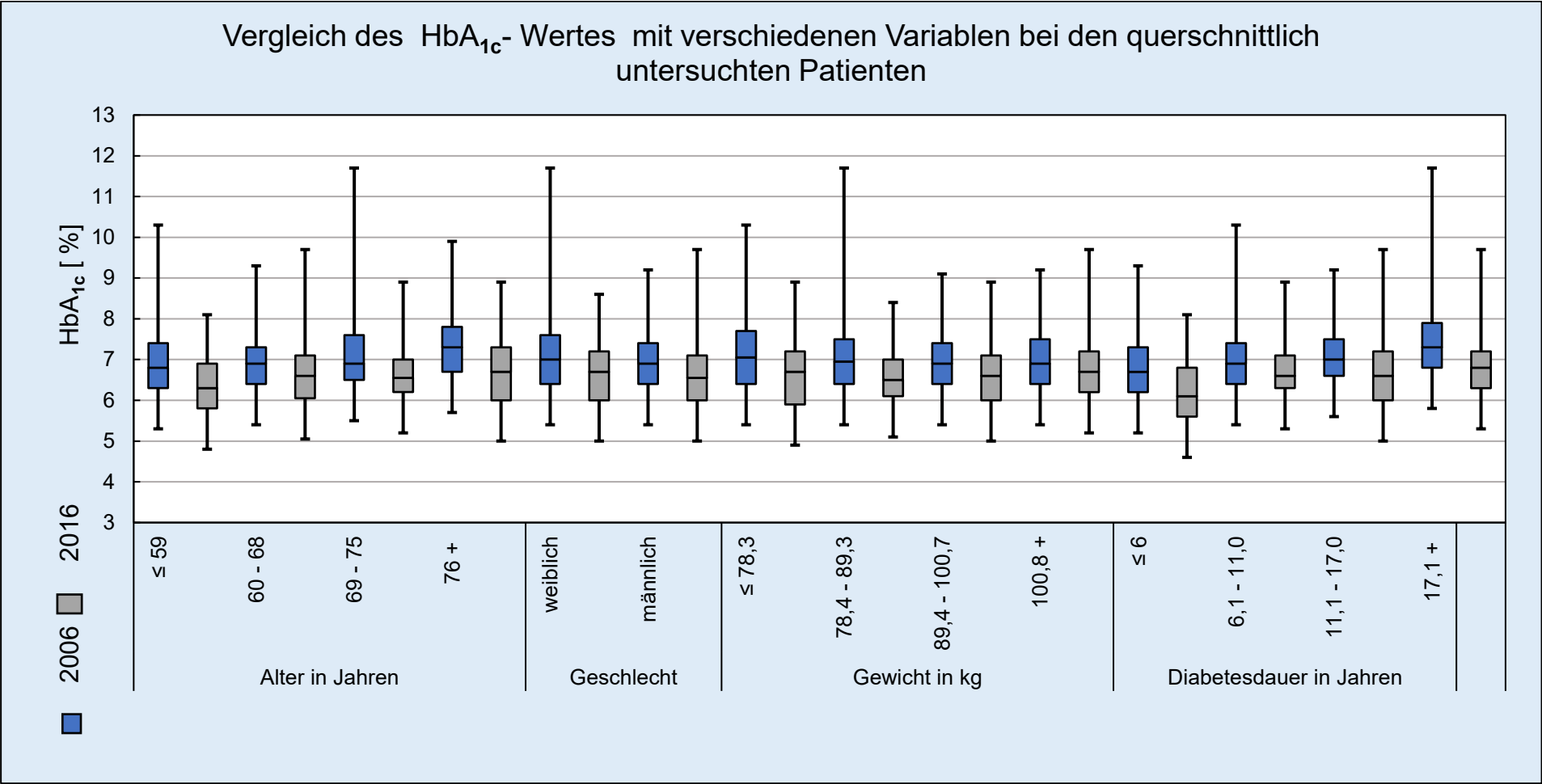
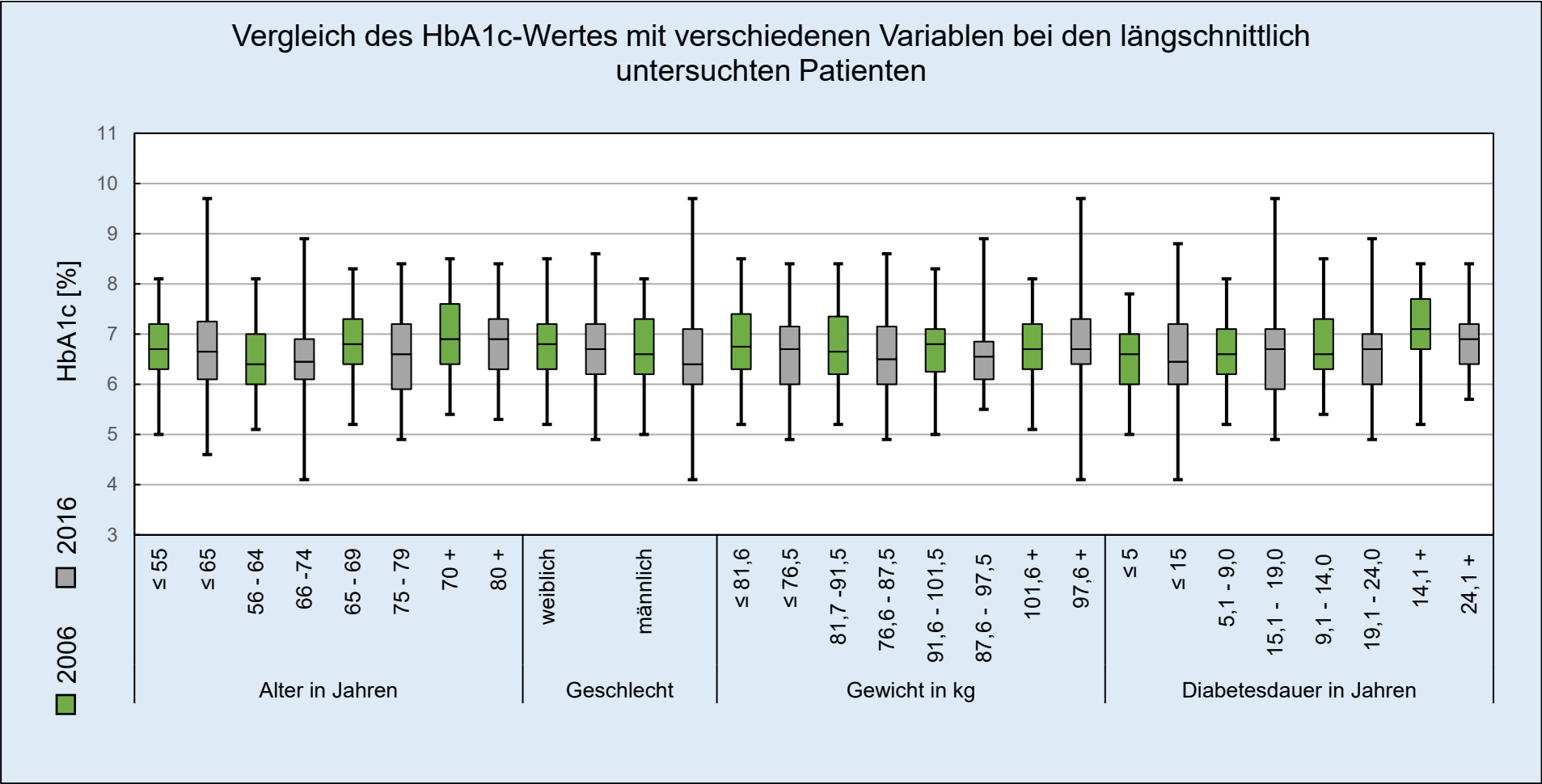


Abbildung 14: Vergleich des HbA<sub>1c</sub>-Wertes mit verschiedenen Variablen in der längsschnittlichen Analyse



## 4.2.4 Lipidstatus

Die Abbildungen 15 und 16 zeigen den quer- bzw. längsschnittlichen Vergleich der Lipidstoffwechselfparameter.

Der High-density-Lipoprotein-Wert (HDL) betrug im Jahre 2006 im querschnittlichen Untersuchungsarm im Mittel 46,61 ( $\pm 12,77$ ) mg/dl. Signifikant höher (Mann-Whitney-U-Test  $p < 0,001$ ) lag der HDL-Wert beim Kollektiv des 2. Messzeitpunktes 2016 mit 50,41 ( $\pm 13,65$ ) mg/dl im Mittel. Ebenso stellt sich das Bild in der Längsschnittuntersuchung dar. Auch hier lag der HDL-Wert mit im Mittel 46,84 ( $\pm 12,68$ ) mg/dl 2006 signifikant (Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ) niedriger als 10 Jahre später mit 50,62 ( $\pm 13,23$ ) mg/dl.

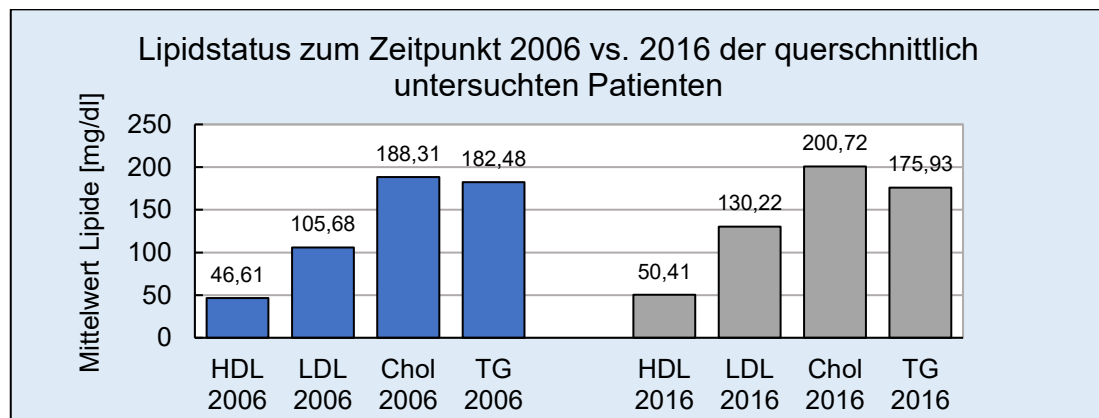


Abbildung 15: Vergleich der Lipidwerte (dargestellt als Mittelwerte) in der Querschnittsuntersuchung  
Anmerkung: Nicht von allen Probanden lagen die vollständigen Werte vor. 2006: HDL  $n = 561$ , LDL  $n = 552$ , Chol  $n = 567$ , TG  $n = 567$ . 2016: HDL  $n = 396$ , LDL  $n = 393$ , Chol  $n = 397$ , TG  $n = 397$ . Die Stichprobengröße betrug 2006  $n = 568$  und 2016  $n = 397$ .

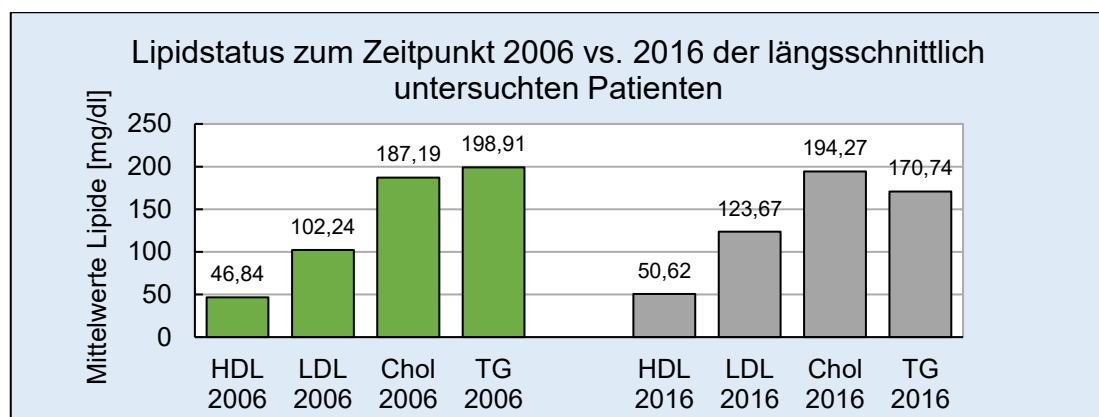


Abbildung 16: Vergleich der Lipidwerte (dargestellt als Mittelwerte) in der Längsschnittuntersuchung  
Anmerkung: Nicht von allen Probanden lagen die vollständigen Werte vor. 2006: HDL  $n = 188$ , LDL  $n = 183$ , Chol  $n = 191$ , TG  $n = 192$ . 2016: HDL  $n = 191$ , LDL  $n = 189$ , Chol  $n = 192$ , TG  $n = 192$ . Die Stichprobengröße betrug  $n = 192$ .

Vergleicht man die Low-density-Lipoprotein-Werte (LDL), so zeigt sich ein signifikanter Anstieg (Welch-Test  $p < 0,001$  bzw. t-Test für gepaarte Stichproben  $p < 0,001$ ) in beiden Analysen von 2006 auf 2016. Betrug 2006 die Mittelwerte noch 105,68 ( $\pm 33,35$ ) mg/dl in der Querschnittsuntersuchung bzw. 102,24 ( $\pm 32,51$ ) mg/dl in der Längsschnittuntersuchung, so stiegen sie in 2016 auf 130,22 ( $\pm 37,40$ ) bzw. 123,67 ( $\pm 38,15$ ) mg/dl an.

Ähnlich verhält es sich bei den Cholesterin-Werten. Auch hier sind die Anstiege der Werte sowohl der querschnittlich untersuchten Kollektive, als auch der längsschnittlichen Studiengruppe vom 1. auf den 2. Messzeitpunkt signifikant (Welch-Test  $p < 0,001$  bzw. Wilcoxon-Test  $p = 0,036$ ), wenngleich die Unterschiede in der Querschnittsuntersuchung mit der Steigerung der Mittelwerte von 188,31 ( $\pm 38,78$ ) mg/dl auf 200,72 ( $\pm 40,99$ ) mg/dl deutlicher sind, als dies in der Längsschnittanalyse der Fall ist. Hier ist der Anstieg von 187,19 ( $\pm 39,89$ ) auf 194,27 ( $\pm 44,62$ ) mg/dl weniger ausgeprägt.

Anders stellt sich der Vergleich der Triglyzeride (TG) dar. Während die Mittelwerte in der querschnittlichen Recherche von 182,48 ( $\pm 134,80$ ) im Jahre 2006 auf 175,93 ( $\pm 119,75$ ) mg/dl im Jahre 2016 nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,363$ ) abfielen, ist in der Längsschnittuntersuchung die Abnahme von 198,91 ( $\pm 191,93$ ) auf 170,74 ( $\pm 113,06$ ) mg/dl signifikant (Wilcoxon-Test  $p = 0,034$ ).

### 4.2.5 Harnsäure

Statistisch signifikant ist auch der Anstieg der Harnsäure-Werte sowohl im querschnittlichen (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,007$ ) als auch im längsschnittlichen (Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ) Vergleich von 2006 auf 2016. Die Steigerung des mittleren Wertes von 6,04 ( $\pm 1,61$ ) mg/dl auf 6,32 ( $\pm 1,67$ ) mg/dl in der Querschnittuntersuchung ist dabei etwas weniger ausgeprägt als die Zunahme des mittleren Wertes von 5,85 ( $\pm 1,38$ ) mg/dl auf 6,40 ( $\pm 1,74$ ) mg/dl in der Längsschnittuntersuchung.



### 4.3 Nierenfunktionsparameter

In den folgenden Tabellen 7 und 8 sind die Kreatinin-Werte und die glomeruläre Filtrationsrate beider Messzeitpunkte gezeigt.

Während die mittleren Kreatinin-Werte in den querschnittsanalisierten Patientengruppen (Tabelle 7) statistisch gerade noch signifikant (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,045$ ) anstiegen, weist die Höhe der glomerulären Filtrationsrate nur eine leichte tendenzielle Steigerung ohne statistische Signifikanz auf (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,052$ ).

*Tabelle 7: Vergleich der Nierenfunktionsparameter in der Querschnittsuntersuchung*

Zeitpunkt [Jahr]	Kreatinin [mg/dl]	Glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73qm]	Anzahl [n]
2006	1,01 ± 0,62	77,40 ± 23,07	565
2016	1,06 ± 0,86	79,88 ± 27,82	397
	$p = 0,045$	$p = 0,052$	

*Anmerkung: Angaben der entsprechenden Parameter als Mittelwerte und Standardabweichung.*

In der Längsschnittanalyse (Tabelle 8) differieren die Kreatinin-Werte der Probanden nicht signifikant (Wilcoxon-Test  $p = 0,158$ ), jedoch stellt sich bei der glomerulären Filtrationsrate ein statistisch signifikanter Abfall dar (t-Test bei gepaarten Stichproben  $p = 0,005$ ).

*Tabelle 8: Vergleich der Nierenfunktionsparameter in der Längsschnittuntersuchung*

Zeitpunkt [Jahr]	Kreatinin [mg/dl]	Glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73qm]	Anzahl [n]
2006	1,05 ± 0,87	79,41 ± 25,05	190
2016	1,12 ± 0,98	75,46 ± 27,16	192
	$p = 0,158$	$p = 0,005$	

*Anmerkung: Angaben der entsprechenden Parameter als Mittelwerte und Standardabweichung.*

Die Prävalenz der Mikroalbuminurie zeigt sowohl in der Querschnitts- als auch in der Längsschnittuntersuchung im Vergleich der beiden Messzeitpunkte einen deutlichen, statistisch signifikanten Anstieg (Mann-Whitney-U-Test  $p < 0,001$  bzw. Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ). In den querschnittlich untersuchten Kollektiven ist eine Steigerung von 15,9 auf 56,8 % zu verzeichnen, und in der längsschnittlichen Gruppe stieg die Zahl der Probanden mit einer nachgewiesenen Mikroalbuminurie von 11,9 auf 55,5 %.

## 4.4 Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus im Vergleich

### 4.4.1 Diät, orale Antidiabetika und GLP1-Analoga

Die Abbildungen 17 und 18 veranschaulichen die orale antidiabetische Therapie einschließlich der Diät der quer- und längsschnittlich analysierten Studienkollektive des Jahres 2006.

Sowohl quer- als auch längsschnittlich gesehen, waren im Jahre 2006 die weitest am häufigsten verordneten Präparate die Biguanide (jeweils 54 %), gefolgt von Sulfonylharnstoffen (23 vs. 19 %). Die drittgrößte Gruppe stellten die nur diätetisch geführten Diabetiker (10 vs. 13 %) dar. Weniger häufig wurde mit Glitazonen (6 vs. 7 %), Alpha-Glucosidase-Inhibitoren (jeweils 6,0 %) und am seltensten mit Gliniden (jeweils 1 %) therapiert.

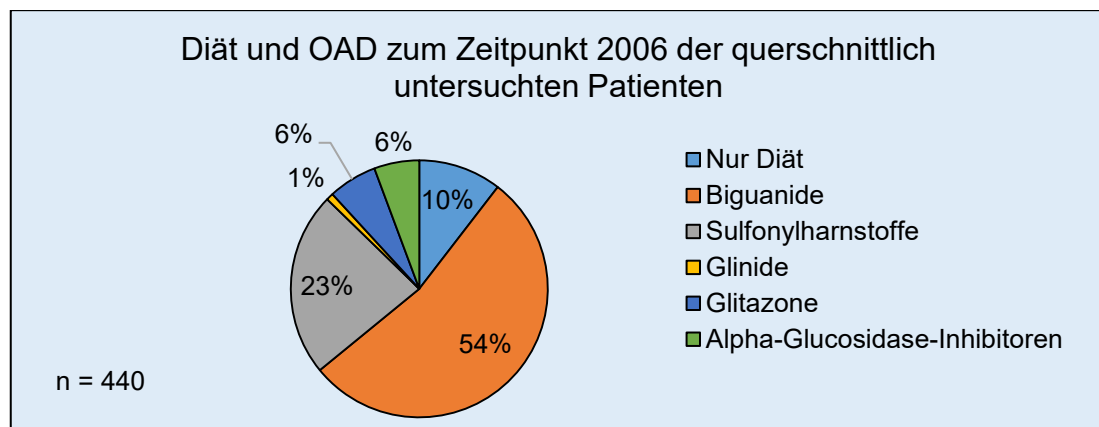


Abbildung 17: Häufigkeit der Anwendung oraler Antidiabetika (OAD) und Diät in der Querschnittsuntersuchung zum Zeitpunkt 2006

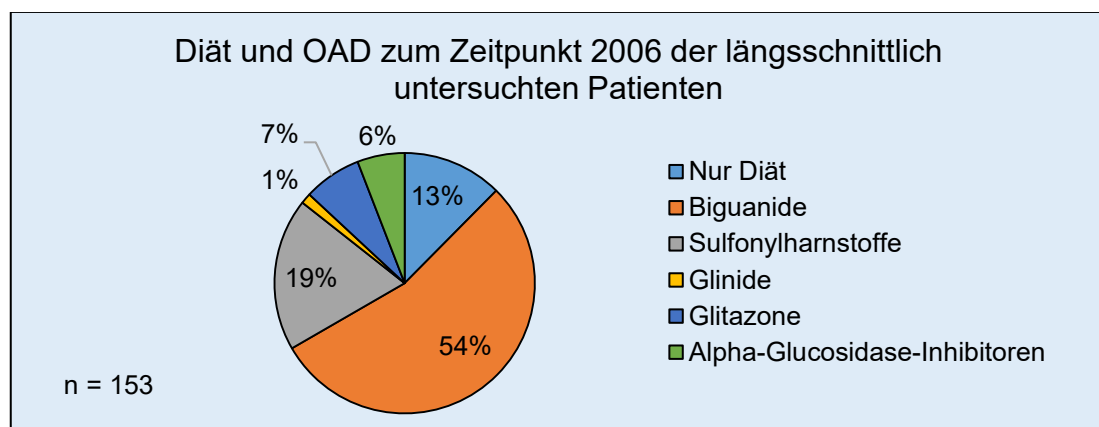


Abbildung 18: Häufigkeit der Anwendung oraler Antidiabetika (OAD) und Diät in der Längsschnittuntersuchung zum Zeitpunkt 2006

In den Abbildungen 19 und 20 ist die Häufigkeit der Verordnung von oralen Antidiabetika (OAD) einschließlich der Diät und der GLP1-Analoga im Jahre 2016 dargelegt.

Man sieht, dass wiederum in beiden Untersuchungsarmen die Zahl der Verordnungen von Biguaniden am höchsten war (59 querschnittlich vs. 64 % längsschnittlich). Die zweitgrößte Gruppe bildeten hier die nur diätetisch behandelten Diabetiker (15 vs. 13 %). Die SGLT2-Inhibitoren und DPP4-Inhibitoren wurden in der Querschnittsgruppe etwas häufiger eingesetzt als bei den längsschnittlich untersuchten Probanden (9 vs. 7 % bzw. 7 vs. 3 %). Insgesamt selten, jedoch gering zu Gunsten der längsschnittlichen Stichprobe verschoben sind die GLP1-Analoga und Sulfonylharnstoffe zur Anwendung gekommen (6 vs. 7 bzw. 4 vs. 6 %).

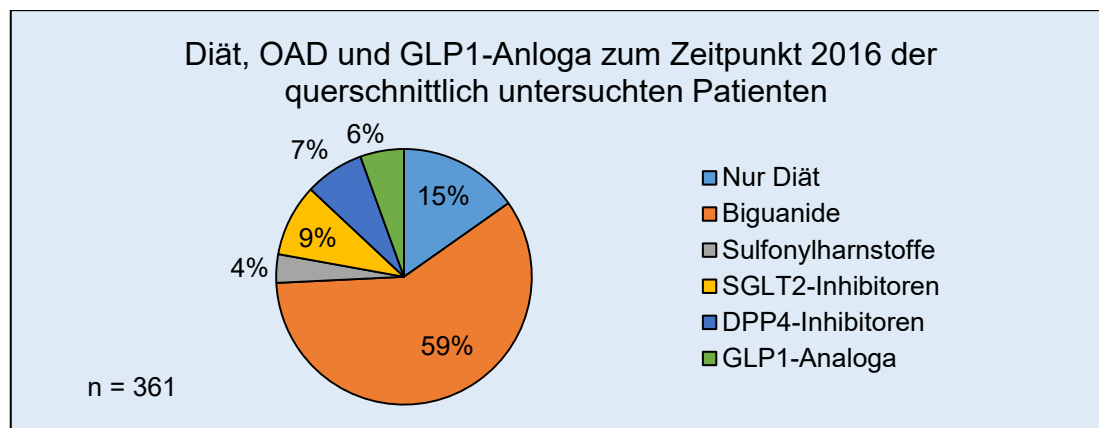


Abbildung 19: Häufigkeit der Anwendung oraler Antidiabetika (OAD, Diät) und GLP1-Analoga in der Querschnittsuntersuchung zum Zeitpunkt 2016

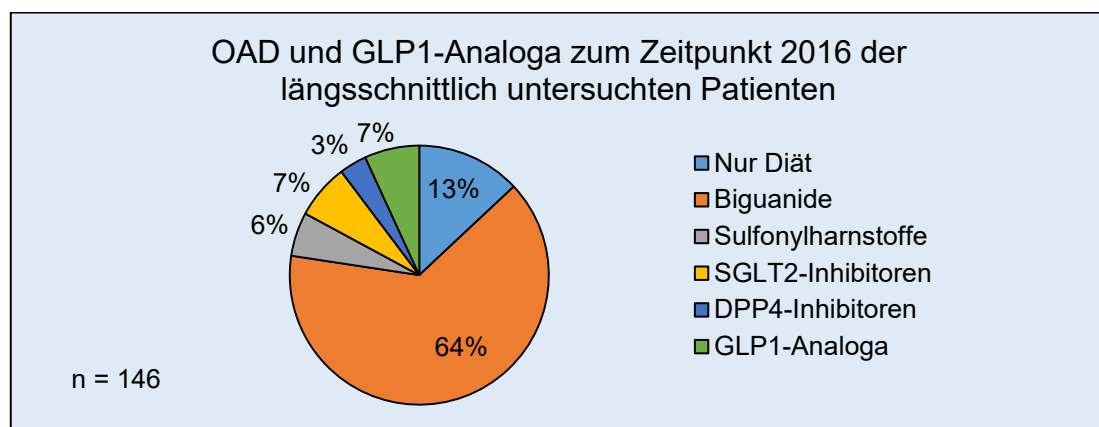


Abbildung 20: Häufigkeit der Anwendung oraler Antidiabetika (OAD, Diät und GLP1-Analoga in der Längsschnittuntersuchung zum Zeitpunkt 2016

Vergleicht man nun das Ordnungsverhalten in beiden Analysearmen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten 2006 und 2016 miteinander (Abbildung 17 bis 20), so fällt auf, dass die Biguanide an Häufigkeit sowohl querschnittlich (53,6 vs. 59,0 %) als auch längsschnittlich (54,2 vs. 64,4 %) deutlich zugenommen haben. Erheblich abgenommen hat dagegen der Einsatz von Sulfonylharnstoffen in der Gesamtstichprobe deutlicher als in der längsschnittlichen (23,2 vs. 3,6 % bzw. 18,9 vs. 5,5 %). Die Anzahl der rein diätetisch behandelten Probanden zeigt keine wesentliche Dynamik zwischen den Messzeitpunkten. Nicht mehr zum Einsatz kamen 2016 Glinide, Glitazone und Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, wohingegen im Jahre 2006 noch keine SGLT2-Inhibitoren, DPP4-Inhibitoren und GLP1-Analoga verwendet wurden bzw. zur Verfügung standen.

### 4.4.2 Insulintherapie

Die Insulinbehandlung ist ein wesentlicher Bestandteil der antidiabetischen Therapie insbesondere in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis.

Untersucht man zunächst das Gesamtkollektiv der querschnittlichen Analyse (Abbildung 21 bis 23), so erhielten 61,3 % ( $n = 348$ ) der Studienteilnehmer im Jahre 2006 und 55,7 % ( $n = 221$ ) der Probanden der Vergleichsgruppe im Jahre 2016 Insulin (Abbildung 21). Diese Abnahme der Häufigkeit ist statistisch nicht signifikant (Fisher-Test  $p = 0,084$ ). Statistisch hochsignifikant ist dagegen die Reduktion der Gesamtdosis an Insulin vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt, die von im Mittel  $63,65 (\pm 36,35)$  IE/d auf  $44,15 (\pm 28,71)$  IE/d fiel ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 22).

Wenn man in den querschnittlich untersuchten Kollektiven die Häufigkeit der Anwendung der verschiedenen Insuline weiter aufschlüsselt (Abbildung 21), so zeigt sich, dass die langwirksamen Insulinanaloga, gefolgt von den Normalsulinen und den kurzwirksamen Insulinanaloga, die am häufigsten verwendeten Insuline darstellten. Seltener kamen Misch- und NPH-Insuline zum Einsatz.

Beim Vergleich der beiden Messzeitpunkte im Hinblick auf den Insulinge-  
brauch (ebenfalls Abbildung 21), sieht man im Jahre 2016 eine statistisch sig-  
nifikante Zunahme des Einsatzes langwirksamer Insulinanaloga (Fisher-Test  
 $p = 0,002$ ) gegenüber 2006. Die verwendete Dosis (Abbildung 23) war dage-  
gen zu diesem Zeitpunkt mit im Mittel  $25,39 (\pm 14,71)$  IE/d signifikant geringer  
gegenüber  $35,36 (\pm 19,10)$  IE/d im Jahre 2006 (Mann-Whitney-U-Test  $p <$   
 $0,001$ ).

Das gleiche Bild bietet sich bei den Normalinsulinen. Auch hier ist ein statis-  
tisch signifikanter Anstieg der Verordnungen (Fisher-Test  $p = 0,017$ ) (Abbil-  
dung 21) bei hochsignifikant reduzierter Dosis (Mann-Whitney-U-Test  $p <$   
 $0,001$ ) (Abbildung 23) zu verzeichnen. Die Normalinsulindosis verringerte sich  
von im Mittel  $35,26 (\pm 16,67)$  IE/d im Jahre 2006 auf  $27,45 (\pm 13,48)$  IE/d zum  
Vergleichszeitpunkt 2016.

Anders stellt es sich dagegen bei den kurzwirksamen Insulinanaloga, den  
Misch- und NPH-Insulinen dar. In Abbildung 21 ist dokumentiert, dass die Häu-  
figkeit der Verwendung der jeweiligen Insuline im Vergleich des ersten zum  
zweiten Messzeitpunkt signifikant (Fisher-Test  $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$  bzw.  $p <$   
 $0,001$ ) abnahm. Die Dosis der genannten Insuline sank ebenfalls signifikant  
(Abbildung 23). Lag die mittlere tägliche Dosis der kurzwirksamen Analoga  
2006 noch bei  $41,50 (\pm 23,23)$  IE/d, so betrug sie 2016 nur noch  $28,71 (\pm$   
 $14,61)$  IE/d (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,001$ ). Bei den Mischinsulinen betrug  
die mittlere Dosis 2006 noch  $45,84 (\pm 18,94)$  IE/d vs.  $23,63 (\pm 9,24)$  IE/d  
(Mann-Whitney-U-Test  $p < 0,001$ ) und bei den NPH-Insulinen  $33,52 (\pm 18,09)$   
vs.  $16,82 (\pm 10,21)$  IE/d im Jahre 2016 (Welch-Test  $p < 0,001$ ).

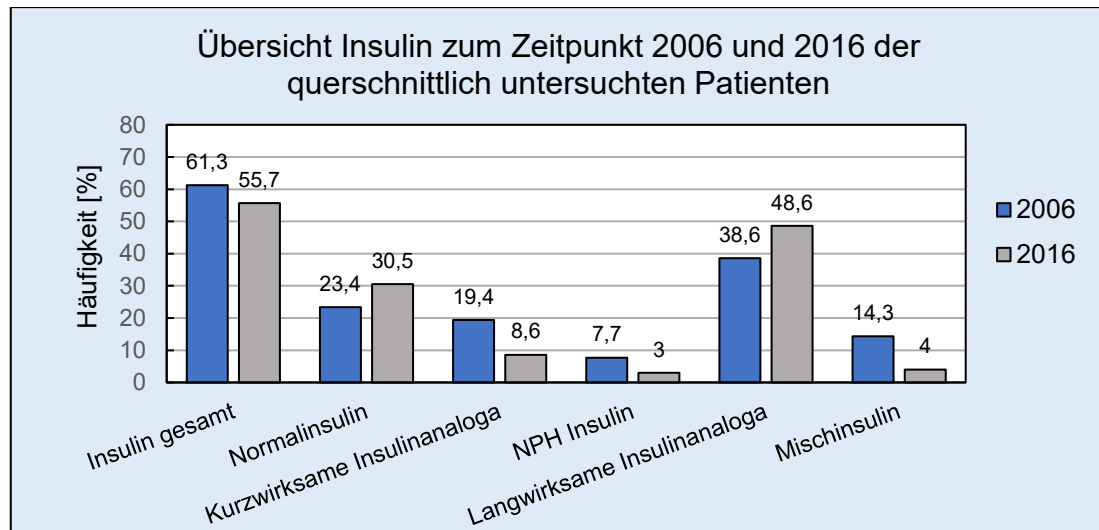


Abbildung 21: Übersicht der Häufigkeit (%) verwendeter Insuline in der Querschnittsanalyse  
Anmerkung: Anzahl (n) der Probanden mit Insulin: 2006 n = 348 (n gesamt = 568), 2016 n = 221 (n gesamt = 397).

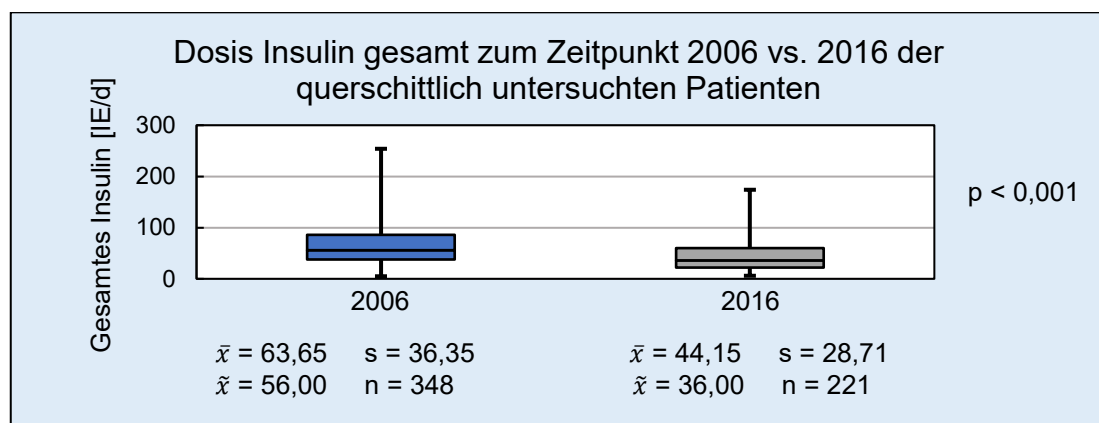


Abbildung 22: Vergleich der verwendeten Insulingesamtdosen in der Querschnittsanalyse  
Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

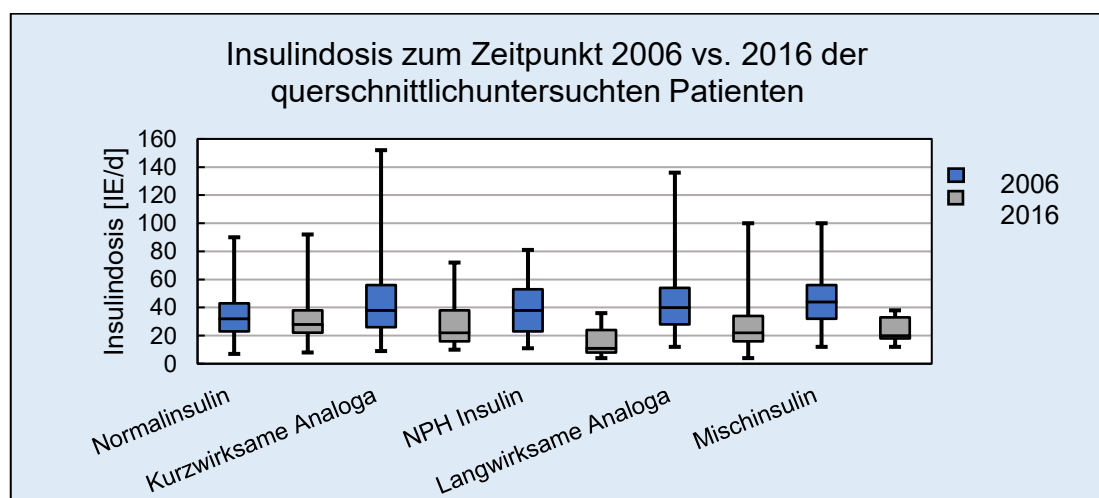


Abbildung 23: Vergleich der verwendeten Insulindosen in der Querschnittsanalyse

In der longitudinalen Analyse sind die Patienten in ihrer Dynamik im Abstand von zehn Jahren beurteilbar (Abbildung 24 bis 26). Es wird eine deutliche, statistisch hochsignifikante Zunahme der Insulin-spritzenden Studienteilnehmer sichtbar (McNemar-Test  $p < 0,001$ ). Die Gesamtdosis an Insulin pro Tag nahm auch in dieser Probandengruppe signifikant ab (Wilcoxon-Test  $p = 0,001$ ) (Abbildung 25). Spritzten die Diabetiker bei der ersten Untersuchung 2006 noch im Mittel  $58,44 (\pm 30,01)$  IE/d, so waren es nach zehn Jahren nur noch  $45,43 (\pm 30,04)$  IE/d.

Die meist verwendeten Insuline (Abbildung 24) waren auch in diesem Patientenkollektiv die langwirksamen Analoga, gefolgt von den kurzwirksamen Insulinanaloga und den Normalinsulinen. Auffällig ist hier im 10 Jahresverlauf eine Abnahme des Einsatzes von kurzwirksamen Insulinanaloga. Misch- und NPH-Insuline wurden wenig zur Therapie herangezogen.

Untersucht man in der längsschnittlichen Erhebung die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen Insuline getrennt nach den Untersuchungszeitpunkten (Abbildung 24), zeigt sich deutlicher als in der Querschnittsuntersuchung eine hochsignifikante Steigerung der Anwendungshäufigkeit von langwirksamen Insulinanaloga und Normalinsulinen (McNemar-Test jeweils  $p < 0,001$ ) im Jahre 2016, wobei auch in diesem Studienkollektiv die Dosis beider Insuline pro Tag signifikant sank (Abbildung 26). Lag die mittlere benötigte Menge langwirksamer Insulinanaloga 2006 noch bei  $30,78 (\pm 14,19)$  IE/d, so waren es zehn Jahre später nur noch  $26,20 (\pm 15,77)$  IE/d (Wilcoxon-Test  $p = 0,007$ ). Bei den Normalinsulinen fiel die Dosis von im Mittel  $33,79 (\pm 16,36)$  auf  $27,10 (\pm 13,75)$  IE/d (Wilcoxon-Test  $p = 0,029$ ). Die erforderlichen Dosen an kurzwirksamen Insulinanaloga waren mit  $32,95 (\pm 14,74)$  vs.  $30,06 (\pm 17,38)$  IE/d im Mittel zu beiden Messzeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich (Wilcoxon-Test  $p = 0,091$ ). Bei den Misch- und NPH-Insulinen sank gleichfalls die Tagesdosis, ohne dass Signifikanzniveau erreicht wird (t-Test für gepaarte Stichproben  $p = 0,173$  bzw.  $p = 0,226$ ).



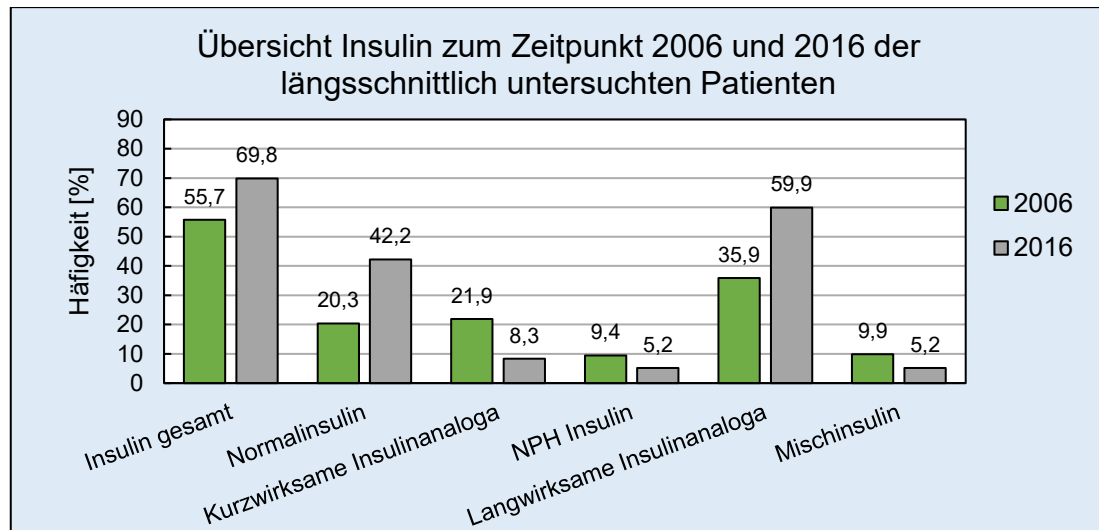


Abbildung 24: Übersicht der Häufigkeit (%) verwendeter Insuline in der Längsschnittanalyse  
Anmerkung: Anzahl (n) der Probanden mit Insulin: 2006 n = 107 (n gesamt = 192), 2016 n = 134 (n gesamt = 192)

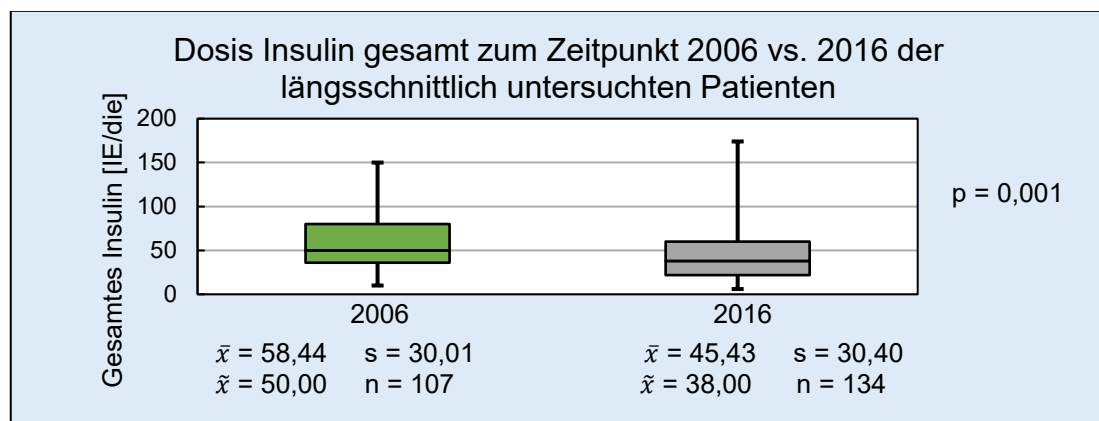


Abbildung 25: Vergleich der verwendeten Insulingesamtdosen in der Längsschnittanalyse  
Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Wilcoxon-Test.

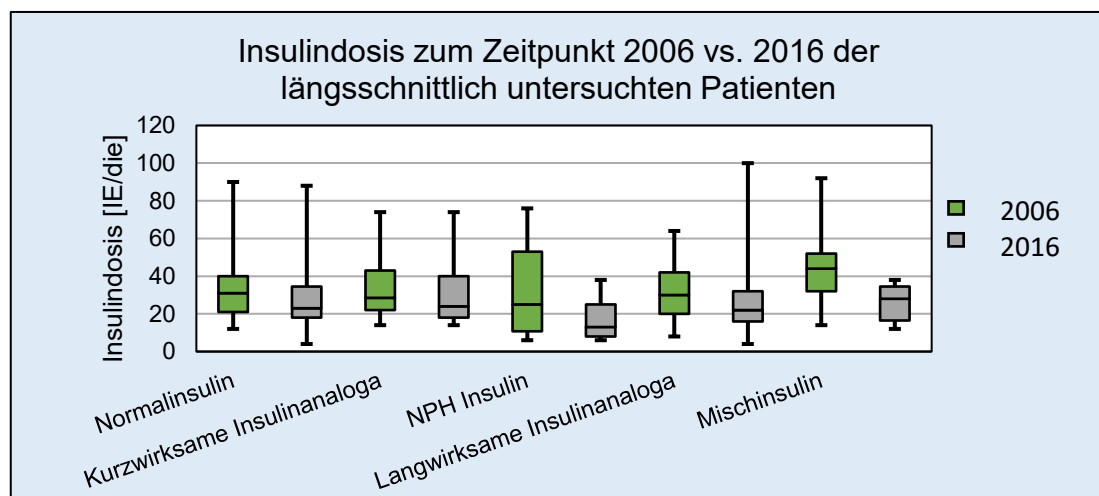


Abbildung 26: Vergleich der verwendeten Insulindosen in der Längsschnittanalyse

#### 4.4.3 Antihyperglykämische Therapie insgesamt

In den Abbildungen 27 und 28 sind die Kombinationen der verschiedenen antihyperglykämischen Therapien aufgezeigt.

In der querschnittlichen Erhebung (Abbildung 27) des Jahres 2006 stellte die Verabreichung zweier Insuline in Form einer intensivierten Insulintherapie (ICT) oder der Gabe eines Mischinsulins mit insgesamt 35,8 % die häufigste Therapieform dar, gefolgt von der Einnahme eines oder mehrerer oraler Antidiabetika (OAD) (insgesamt 30,1 %) und der Kombination eines oder mehrerer Insuline mit einem oder mehreren OADs (26 %). Nur diätetisch wurden 8,1 % der Probanden geführt.

Im Jahre 2016 war die Einnahme eines oder mehrerer OADs die häufigste Art der Therapie und mit insgesamt 30,0 % nahezu identisch zu 2006, gefolgt von der Gabe eines oder mehrerer Insuline (28,1%) und der Kombination eines oder mehrerer Insuline mit einem oder mehreren OADs (23,0 %). 5,1 % der Studienteilnehmer erhielten eine Kombination eines GLP1-Analogs mit einem OAD und/oder einem Insulin. Rein diätetisch wurden 13,8 % der Patienten behandelt.

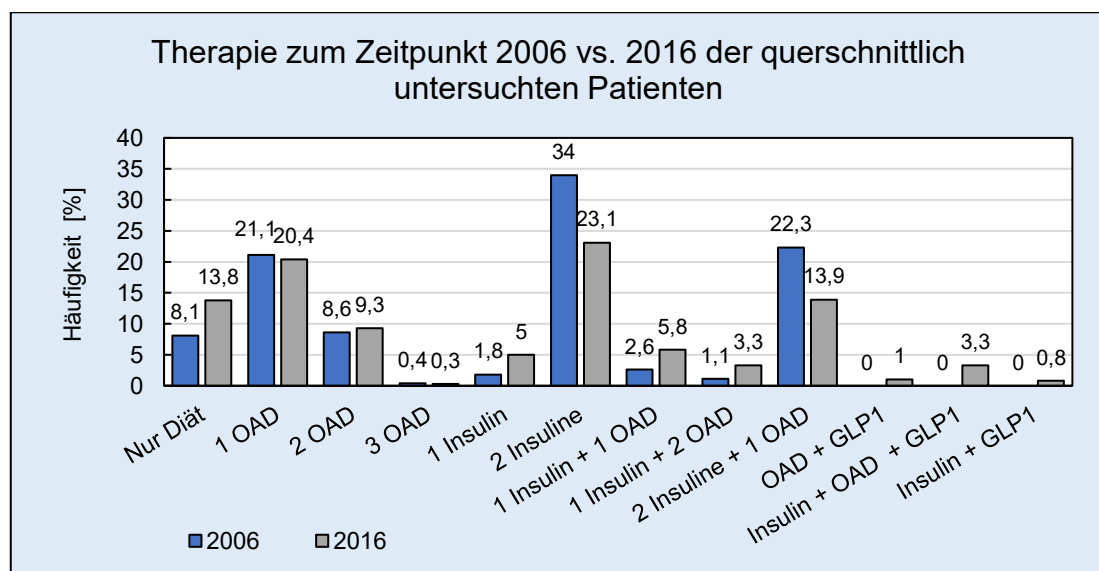


Abbildung 27: Vergleich der antihyperglykämischen Therapieformen in der Querschnittsanalyse

In der longitudinalen Analyse (Abbildung 28) war im Jahre 2006 die Einnahme eines oder mehrerer OADs die häufigste Therapieform (insgesamt 34,4 %) neben der alleinigen Insulingabe eines oder mehrerer Insuline (insgesamt 32,8 %). Weniger häufig wurde die Kombination von Insulin und OAD (insgesamt 22,9 %) angewendet und die alleinige Diät war die seltenste Therapieform (9,9 %).

Zehn Jahre später hingegen war in dieser Probandengruppe die alleinige Insulintherapie die häufigste Art der Therapie (insgesamt 37,5%), gefolgt von der Kombination eines oder mehrerer Insuline mit einem oder mehreren OADs (insgesamt 28,2 %). Weniger häufig war die alleinige Verordnung von OADs (insgesamt 19,3%). Auch hier erhielten 5,1 % der Probanden ein GLP1-Analogon in Kombination mit einem OAD und/oder einem Insulin. 9,9 % der Patienten wurden rein diätetisch behandelt.

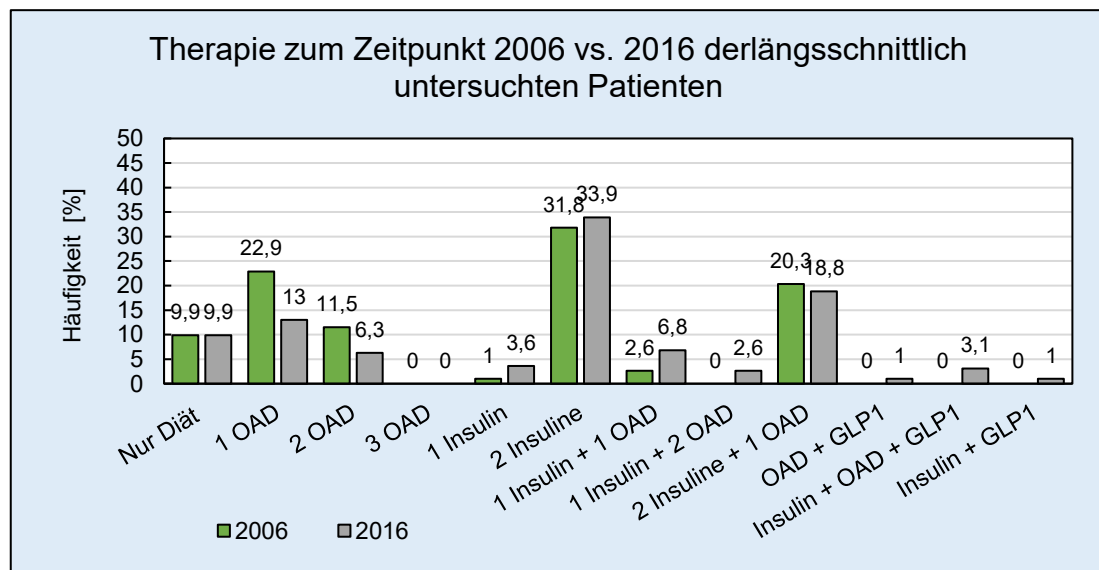


Abbildung 28: Vergleich der antihyperglykämischen Therapieformen in der Längsschnittanalyse

#### 4.5 Blutzuckermessungen im Vergleich

Die Anzahl der Patienten, die den Blutzucker (BZ) selbst ermittelten, stieg bei den querschnittlich untersuchten Kollektiven sowohl 2006 als auch 2016 mit zunehmender Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes statistisch hochsignifikant (Mann-Whitney-U-Test  $p < 0,001$ ) an. So betrug der HbA<sub>1c</sub>-Wert derjenigen, die regelmäßig Selbstmessungen des BZ vornahmen im Jahre 2006 im Mittel 7,04 ( $s = 0,84$ ,  $\tilde{x} = 7,00$ ) % und 6,79 ( $s = 0,78$ ,  $\tilde{x} = 6,70$ ) % im Jahre 2016. Demgegenüber hatten diejenigen, die nicht selbst den BZ feststellten, 2006 einen HbA<sub>1c</sub> von im Mittel 6,65 ( $s = 0,73$ ,  $\tilde{x} = 6,60$ ) % und 2016 einen Wert von 6,30 ( $s = 0,81$ ,  $\tilde{x} = 6,20$ ) %.

Auffällig ist in der querschnittlichen Analyse des Weiteren, dass die Gesamtzahl der den BZ messenden Personen von 83,8 % im Jahre 2006 auf 61,7 % im Jahre 2016 signifikant (Fisher-Test  $p < 0,001$ ) abfiel. Andererseits stieg aber die Anzahl der Blutzuckerselbstmessungen/d von im Mittel 1,70 ( $\pm 1,1$ ) im Jahre 2006 auf 2,15 ( $\pm 1,09$ ) Messungen/d in 2016 signifikant (Mann-Whitney-U-Test  $p < 0,001$ ) an (Abbildung 29).

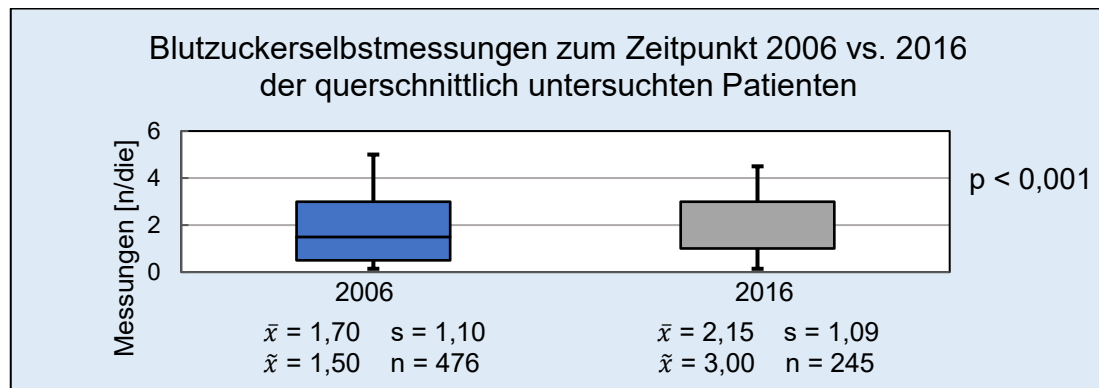


Abbildung 29: Anzahl der Blutzuckerselbstmessungen in der Querschnittsuntersuchung

In der longitudinal untersuchten Gruppe zeigte sich im Jahre 2006 keine Abhängigkeit der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von der Anzahl der selbst den BZ messenden Probanden (HbA<sub>1c</sub> ohne BZ Messung im Mittel 6,63 % vs. 6,77 % mit Messung). Dagegen ist am zweiten Untersuchungszeitpunkt im Jahre 2016 die Beziehung der beiden Variablen mit einer gering statistisch signifikanten Steigerung (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,029$ ) der Anzahl der BZ-Selbstmesser

bei steigendem HbA<sub>1c</sub>-Wert sichtbar. Die HbA<sub>1c</sub>-Werte betrugen bei den nicht messenden Studienteilnehmern im Mittel 6,52 % ( $s = 0,93$ ,  $\tilde{x} = 6,40$  %) gegenüber 6,73 % ( $s = 0,81$ ,  $\tilde{x} = 6,70$  %) bei den messenden Personen.

In der längsschnittlichen Untersuchung (Abbildung 30) fiel die Anzahl der selbstmessenden Probanden im Vergleich der beiden Messzeitpunkte nur leicht, statistisch nicht signifikant von 78,1 % im Jahre 2006 auf 74,5 % in 2016. Ein statistisch hochsignifikanter Anstieg der Häufigkeitsverteilung mit  $p < 0,001$  wird jedoch auch hier in den BZ-Messungen/d erkennbar, die sich von 1,59 ( $\pm 1,50$ ) im Jahre 2006 auf 2,17 ( $\pm 1,07$ ) BZ-Messungen /d im Jahre 2016 erhöhten.

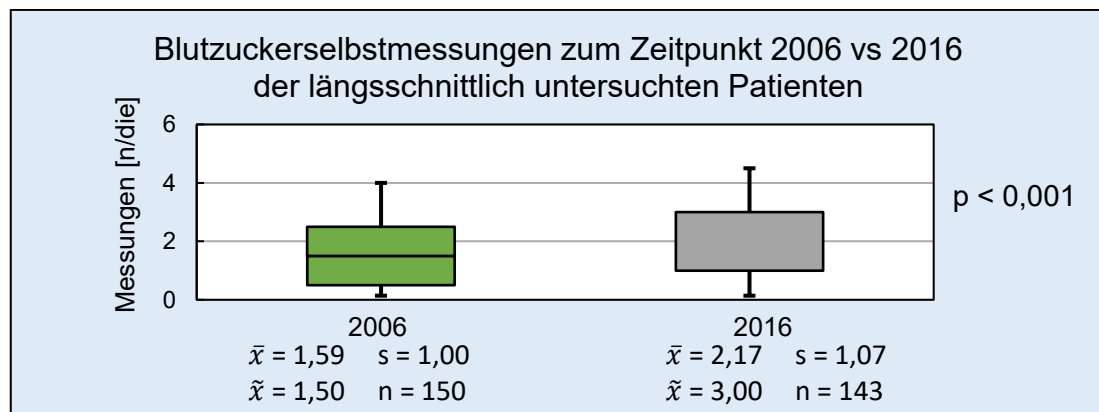


Abbildung 30: Anzahl der Blutzuckerselbstmessungen in der Längsschnittuntersuchung  
Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Wilcoxon-Test.

### 4.6 Folgeerkrankungen des Typ 2-Diabetes mellitus

Die Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus werden entsprechend der betroffenen Gefäße in mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen eingeteilt. Zusammengefasst sind diese in den Abbildungen 31 und 32 für die beiden Untersuchungsarme dargestellt.

Die diabetische Retino- (RP), Makulo- (MP), Nephro- (NP) und Polyneuropathie (PNP) rechnet man zu den mikrovaskulären Folgeerkrankungen, während die koronare Herzkrankheit (KHK), die zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) makrovaskuläre Folgeerkrankungen sind.

Betrachtet man zunächst die querschnittlich untersuchten Studienkollektive hinsichtlich der mikrovaskulären Veränderungen (Abbildung 31), so fällt auf, dass die Häufigkeit des Auftretens einer diabetischen RP im Jahre 2006 etwas höher war als 2016, ohne jedoch statistisches Signifikanzniveau zu erreichen (Fisher-Test  $p = 0,194$ ). Die diabetische Makulopathie dagegen trat im Jahre 2016 signifikant häufiger (Fisher-Test  $p < 0,001$ ) auf als 10 Jahre zuvor. Bei der diabetischen PNP ohne Ulkus bzw. mit neuropathischem Ulkus lagen die Häufigkeiten in beiden Jahren annähernd gleich hoch (jeweils Fisher-Test  $p = 1,000$ ). Anders stellt es sich bei der diabetischen NP dar. Hier zeigte sich ein erheblicher, statistisch hochsignifikanter (Fisher-Test  $p < 0,001$ ) Anstieg im Jahre 2016 gegenüber der Vergleichsgruppe 10 Jahre zuvor.

Vergleicht man nun die makrovaskulären Folgeerkrankungen der querschnittlichen Analysegruppen beider Jahre miteinander (ebenfalls Abbildung 31), so sind bei der KHK und der pAVK keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung erkennbar (Fischer-Test  $p = 0,598$  bzw.  $p = 1,000$ ). Die Anzahl der Studienteilnehmer mit einer cAVK war jedoch im Jahre 2016 signifikant (Fisher-Test  $p = 0,016$ ) höher als in der Vergleichsgruppe im Jahre 2006.

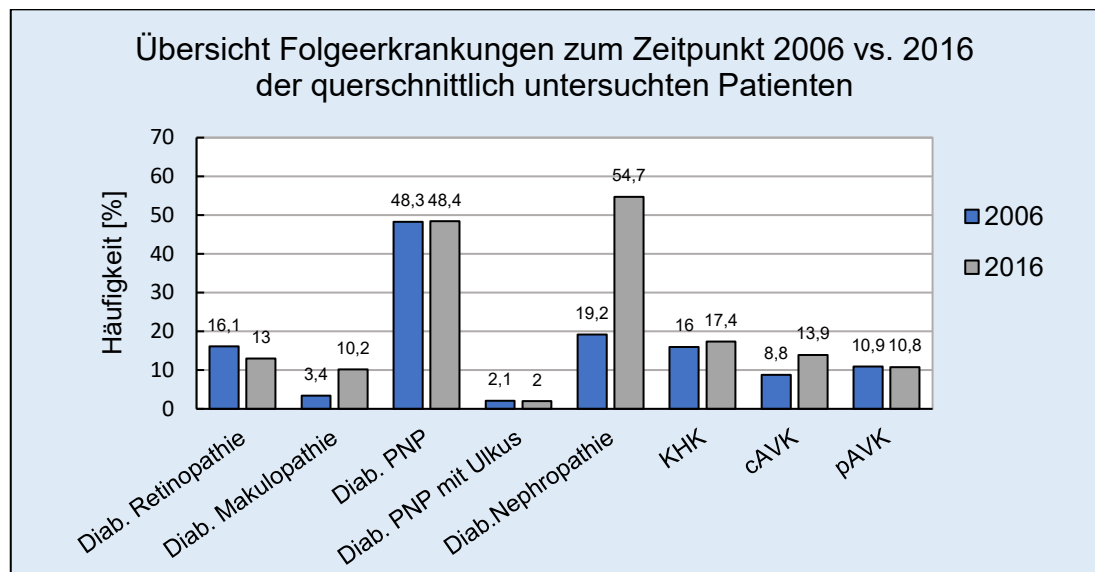


Abbildung 31: Häufigkeit der mikro-und makrovaskulären Folgeerkrankungen in der Querschnittsanalyse

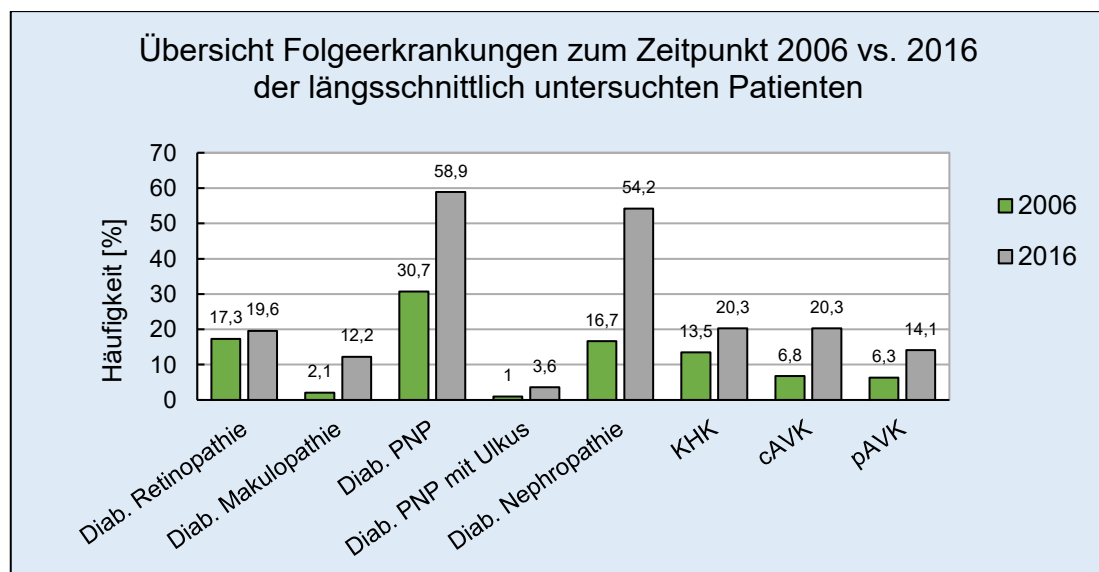


Abbildung 32: Häufigkeit der mikro-und makrovaskulären Folgeerkrankungen in der Längsschnittanalyse

In der Längsschnittuntersuchung (Abbildung 32) ist die Dynamik der Häufigkeitsverteilung sowohl der mikro- als auch der makrovaskulären Folgeerkrankungen vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt deutlich sichtbar. Die Probanden dieser Stichprobe wiesen im Jahre 2016 signifikant häufiger als 10 Jahre zuvor eine diabetische MP (McNemar-Test  $p < 0,001$ ), eine PNP (McNemar-Test  $p < 0,001$ ), eine diabetische NP (McNemar-Test  $p < 0,001$ ), eine KHK (McNemar-Test  $p = 0,001$ ), eine cAVK (McNemar-Test  $p < 0,001$ ) sowie eine pAVK (McNemar-Test  $p < 0,001$ ) auf. Nur bei der diabetischen RP (McNemar-

Test  $p = 0,227$ ) und der diabetischen PNP mit Ulkus (McNemar-Test  $p = 0,063$ ) war der Anstieg der Anzahl der Betroffenen nicht signifikant.

Um herauszufinden, ob es eine Abhängigkeit der verschiedenen Folgeerkrankungen von der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gibt, wurden die Variablen miteinander verglichen.

Die mikrovaskulären Folgeerkrankungen der querschnittlich untersuchten Studienkollektive sind in der Tabelle 9 zusammengefasst. Sowohl im Jahre 2006, als auch 2016 wiesen die Betroffenen mit einer diabetischen RP, PNP und auch einer NP signifikant bis hochsignifikant höhere HbA<sub>1c</sub>-Werte auf als diejenigen Probanden ohne mikrovaskuläre Folgeerkrankungen.

Bei den makrovaskulären Folgeerkrankungen (Tabelle 10) ist das Bild inhomogener. Während im Falle der KHK ebenfalls wieder die daran Erkrankten in beiden Jahren signifikant höhere HbA<sub>1c</sub>-Werte aufwiesen als die nicht erkrankten Studienteilnehmer, zeigte sich bei der cAVK kein signifikanter Unterschied der Häufigkeit des Auftretens in Abhängigkeit von der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes. Bei der pAVK ließ sich in 2006 kein signifikanter Unterschied dokumentieren, während im Jahre 2016 neuerlich bei den Betroffenen ein signifikant höherer HbA<sub>1c</sub> vorlag.

Die Tabellen 11 und 12 veranschaulichen die mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen der längsschnittlich untersuchten Patientengruppe im Jahre 2006 und 10 Jahre später. Man sieht, dass die Häufigkeit des Auftretens einer diabetischen RP und einer PNP signifikant mit einem höheren HbA<sub>1c</sub>-Wert verknüpft war, wohingegen bei der diabetischen NP keine signifikant unterschiedlichen HbA<sub>1c</sub>-Werte dokumentiert wurden.

Bei den makrovaskulären Folgeerkrankungen fällt auf, dass nur das Auftreten einer KHK im Jahre 2016 mit einem signifikant höheren HbA<sub>1c</sub> assoziiert war. Für die KHK im Jahre 2006 ebenso wie für die cAVK und die pAVK zu beiden Messzeitpunkten waren keine signifikanten Unterschiede der HbA<sub>1c</sub>-Werte zu verzeichnen.



Tabelle 9: Vergleich mikrovaskulärer Folgeerkrankungen mit der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes in der querschnittlichen Untersuchung

HbA <sub>1c</sub> [%]	Diabetische Retinopathie				Diabetische Polyneuropathie				Diabetische Nephropathie			
	2006		2016		2006		2016		2006		2016	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja
$\bar{x}$	6,89	7,40	6,55	6,94	6,82	7,14	6,46	6,76	6,90	7,26	6,49	6,69
s	0,81	0,81	0,81	0,83	0,82	0,81	0,77	0,86	0,80	0,89	0,76	0,87
$\tilde{x}$	6,90	7,40	6,60	7,00	6,80	7,20	6,40	6,70	6,90	7,20	6,50	6,70
n	473	90	334	50	291	273	205	192	458	109	180	217
p	< 0,001		= 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		= 0,007	

Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 10: Vergleich makrovaskulärer Folgeerkrankungen mit der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes in der querschnittlichen Untersuchung

HbA <sub>1c</sub> [%]	Koronare Herzkrankheit				Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit				Periphere arterielle Verschlusskrankheit			
	2006		2016		2006		2016		2006		2016	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja
$\bar{x}$	6,94	7,16	6,54	6,88	6,97	7,01	6,60	6,62	6,98	6,95	6,57	6,87
s	0,81	0,93	0,81	0,87	0,84	0,80	0,83	0,79	0,85	0,69	0,83	0,76
$\tilde{x}$	6,90	7,30	6,60	6,70	6,90	6,95	6,60	6,60	6,90	7,00	6,60	6,70
n	476	91	328	69	517	50	342	55	505	62	354	43
p	= 0,019		= 0,003		= 0,639		= 0,912		= 0,949		= 0,027	

Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 11: Vergleich mikrovaskulärer Folgeerkrankungen mit der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes in der längsschnittlichen Untersuchung

HbA <sub>1c</sub> [%]	Diabetische Retinopathie				Diabetische Polyneuropathie				Diabetische Nephropathie			
	2006		2016		2006		2016		2006		2016	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja
$\bar{x}$	6,62	7,31	6,61	6,89	6,65	6,93	6,52	6,78	6,69	6,94	6,63	6,71
s	0,70	0,58	0,82	0,89	0,68	0,78	0,79	0,88	0,72	0,75	0,78	0,91
$\tilde{x}$	6,60	7,30	6,60	7,00	6,60	6,90	6,40	6,70	6,70	6,95	6,60	6,70
n	158	32	152	37	132	59	79	113	159	32	88	104
p	< 0,001		= 0,070		= 0,025		= 0,011		= 0,108		= 0,325	

Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 12: Vergleich makrovaskulärer Folgeerkrankungen mit der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes in der längsschnittlichen Untersuchung

HbA <sub>1c</sub> [%]	Koronare Herzkrankheit				Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit				Periphere arterielle Verschlusskrankheit			
	2006		2016		2006		2016		2006		2016	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja
$\bar{x}$	6,71	6,88	6,65	6,78	6,72	6,91	6,70	6,56	6,73	6,83	6,67	6,71
s	0,73	0,71	0,85	0,85	0,71	0,87	0,85	0,86	0,72	0,81	0,87	0,73
$\tilde{x}$	6,70	6,80	6,60	6,70	6,70	7,00	6,70	6,60	6,70	6,75	6,60	6,70
n	165	26	153	39	178	13	153	39	179	12	165	27
p	= 0,265		= 0,001		= 0,451		= 0,318		= 0,773		= 0,746	

Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

## 4.7 Blutdruck und antihypertensive Therapie im Vergleich

### 4.7.1 Mittelwerte des Blutdruckes

Wenn man die Patientenkollektive der Querschnittsanalyse hinsichtlich ihrer mittleren systolischen Blutdruckwerte vergleicht (Abbildung 33), so zeigen diese von 2006 zu 2016 einen leichten, statistisch nicht signifikanten (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,257$ ) Anstieg. Die Erhöhung der diastolischen Werte hingegen ist signifikant (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,021$ ).

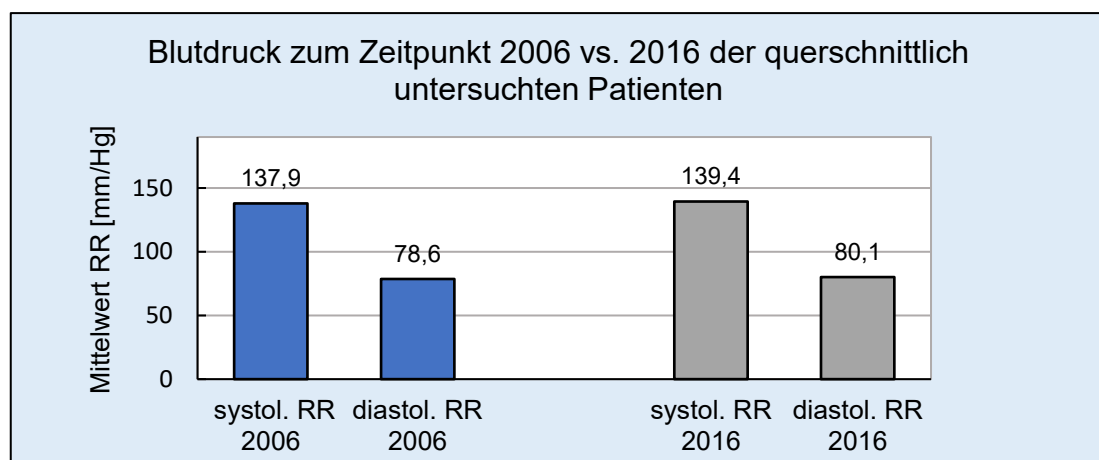


Abbildung 33: Mittelwerte des Blutdrucks in der Querschnittsuntersuchung

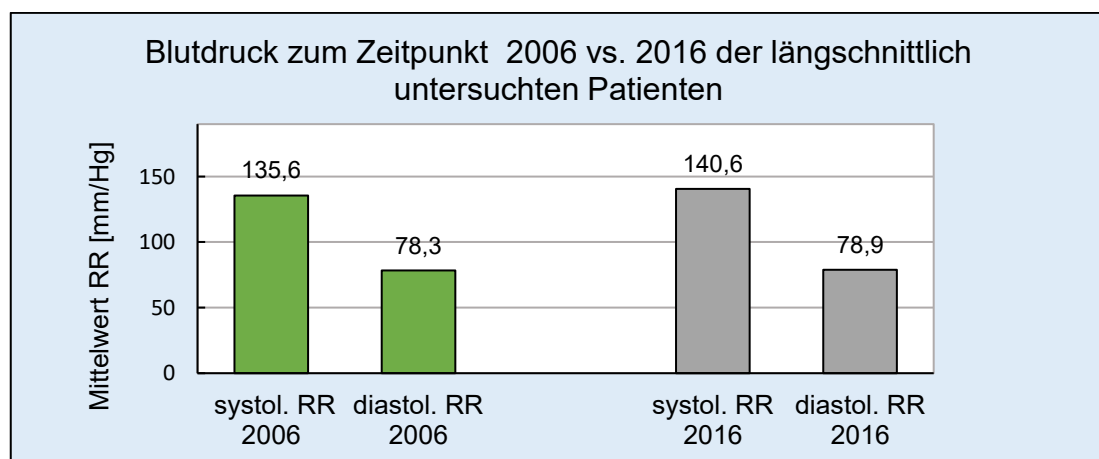


Abbildung 34: Mittelwerte des Blutdrucks in der Längsschnittuntersuchung

In der Längsschnittuntersuchung (Abbildung 34) stieg der mittlere systolische Blutdruck der 2016 untersuchten Studienteilnehmer gegenüber dem von 2006 ebenfalls statistisch signifikant (Wilcoxon-Test  $p = 0,004$ ) an. Demgegenüber

zeigt der mittlere diastolische Wert hier kaum eine Dynamik (Wilcoxon-Test  $p = 0,764$ ).

### 4.7.2 Antihypertensive Therapie

Die verwendeten Antihypertensiva sind in der Abbildung 35 für die querschnittliche Analyse und in Abbildung 36 für die längsschnittliche Erhebung dargestellt.

Die weitaus am häufigsten verordneten Medikamentengruppen waren in beiden Vergleichsuntersuchungen und auch zu beiden Messzeitpunkten die ACE-Hemmer, Betablocker und Diuretika. Calciumantagonisten und Angiotensinrezeptorblocker folgten, andere Antihypertensiva kamen weniger zum Einsatz.

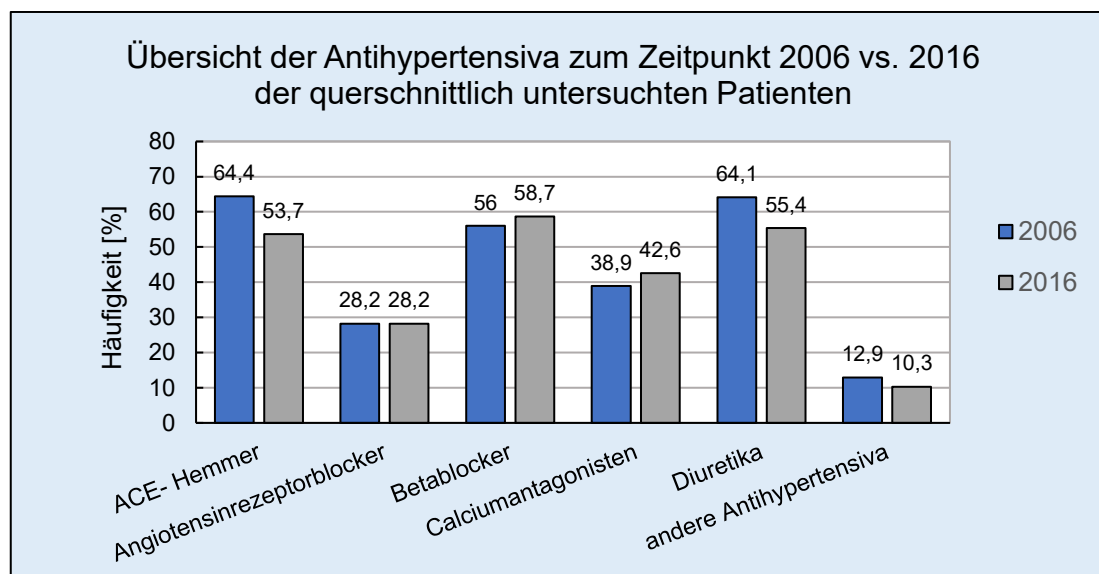


Abbildung 35: Häufigkeit der verwendeten Antihypertensiva in der Querschnittsuntersuchung

Differenziert betrachtet, finden sich in einigen Substanzklassen Unterschiede. So zum Beispiel waren die ACE-Hemmer im Querschnittvergleich (Abbildung 35) mit 64,4 % die im Jahre 2006 am häufigsten verwendeten Antihypertensiva. Im Jahre 2016 waren sie dagegen mit 53,7 % nur noch an 3. Stelle hinter den Betablockern und Diuretika zu finden. Ähnliches zeigt sich bei den Diuretika. Wurden sie 2006 noch in 64,1 % der Fälle verordnet, waren es 2016 nur noch 55,4 %. Beide Abfälle sind statistisch signifikant (jeweils Fisher-Test  $p <$

0,001 sowie  $p = 0,007$ ). Die Schwankungen im Vergleich der anderen Substanzklassen waren gering und statistisch nicht signifikant.

In der Längsschnittanalyse (Abbildung 36) waren im Jahre 2006 die Diuretika mit 60,9%, gefolgt von den ACE-Hemmern mit 58,3 % und den Betablockern mit 55,2 % die meistverwendeten Medikamente. Die Verordnungshäufigkeit der Betablocker stieg im Jahre 2016 im Vergleich zu 2006 leicht, jedoch nicht signifikant an. Mit Ausnahme der Calciumantagonisten, die deutlich zulegten und einen signifikanten (McNemar-Test  $p < 0,001$ ) Anstieg von 33,3 auf 47,4 % zeigten, war die Bewegung in den anderen Substanzklassen gering.

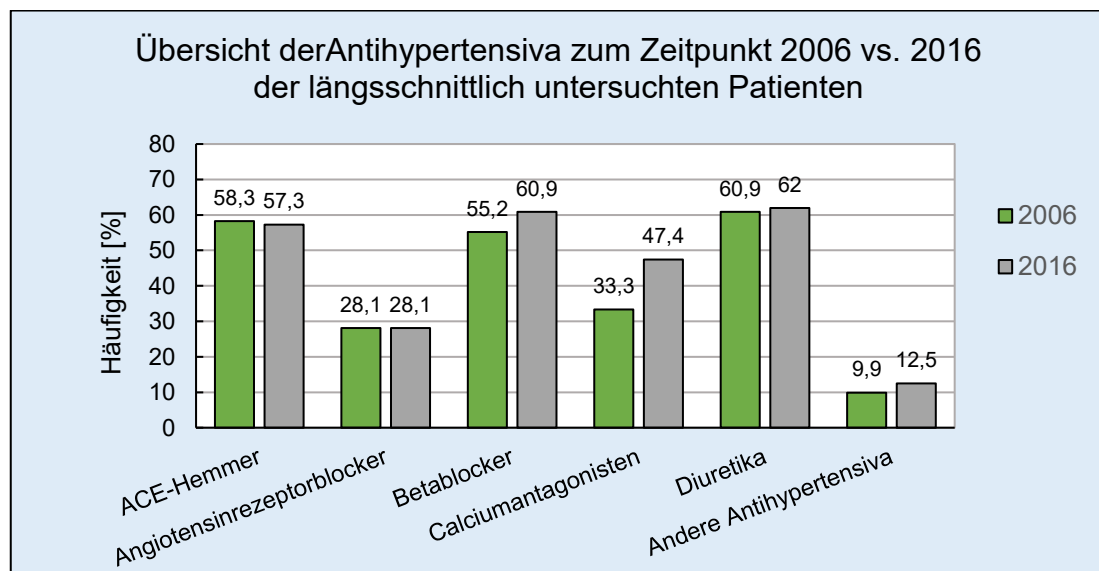


Abbildung 36: Häufigkeit der verwendeten Antihypertensiva in der Längsschnittuntersuchung

## 4.8 Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien

Bezüglich der Einnahmehäufigkeit von Thrombozytenaggregationshemmern (Tabelle 13 und 14), sieht man in der Querschnittsuntersuchung der Studienteilnehmer einen leichten, statistisch nicht signifikanten Abfall von 2006 auf 2016. Demgegenüber stieg in der Längsschnittstudie die Zahl derer, die Thrombozytenaggregationshemmer einnahmen, signifikant ( $p = 0,004$ ) an.

Betrachtet man die Verordnungshäufigkeit von oralen Antikoagulantien (ebenfals Tabelle 13 und 14), stellt sich, sowohl querschnittlich als auch längsschnittlich analysiert, ein deutlicher, statistisch hochsignifikanter ( $p < 0,001$ ) Anstieg im Vergleich der beiden Messzeitpunkte von 2006 auf 2016 dar.

*Tabelle 13: Vergleich der Thrombozytenaggregationshemmer und oralen Antikoagulantien in der Querschnittsuntersuchung*

Zeitpunkt [Jahr]	Thrombozyten- aggregationshemmer [n] (%)	Orale Antikoagulantien [n] (%)	Gesamtzahl Zeitpunkt [n]
2006	243 (42,8)	37 (6,5)	568
2016	148 (37,3)	54 (13,6)	397
	$p = 0,096$	$p < 0,001$	

*Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Fisher-Test.*

*Tabelle 14: Vergleich der Thrombozytenaggregationshemmer und oralen Antikoagulantien in der Längsschnittuntersuchung*

Zeitpunkt [Jahr]	Thrombozyten- aggregationshemmer [n] (%)	Orale Antikoagulantien [n] (%)	Gesamtzahl Zeitpunkt [n]
2006	64 (33,3)	8 (4,2)	192
2016	85 (44,3)	25 (13,0)	192
	$p = 0,004$	$p < 0,001$	

*Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem McNemar-Test.*

## 4.9 Lipidtherapie

Die Tabellen 15 und 16 geben einen Überblick über die Therapie der Lipidstoffwechselstörungen der verschiedenen Studienkollektive.

Es wird ersichtlich, dass in allen Gruppen die Häufigkeit der Einnahme von Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmern (CSE-Hemmer oder Statine) ähnlich war und es keine statistisch relevanten Unterschiede gibt. Die Rate der Verordnungen lag, sowohl quer- als auch längsschnittlich betrachtet, immer unter 50 %.

Die Fibrate wurden insgesamt selten verordnet. Die Häufigkeit nahm vom 1. zum 2. Messzeitpunkt noch weiter ab. Signifikant ( $p = 0,011$ ) war die Reduktion nur in den querschnittlich untersuchten Kollektiven.

*Tabelle 15: Vergleich der Lipidtherapie in der Querschnittsuntersuchung*

Zeitpunkt [Jahr]	CSE-Hemmer [n] (%)	Fibrate [n] (%)	Gesamtzahl Zeitpunkt [n]
2006	266 (46,8)	30 (5,3)	568
2016	181 (45,6)	8 (2,0)	397
	$p = 0,743$	$p = 0,011$	

*Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Fisher-Test.*

*Tabelle 16: Vergleich der Lipidtherapie in der Längsschnittuntersuchung*

Zeitpunkt [Jahr]	CSE-Hemmer [n] (%)	Fibrate [n] (%)	Gesamtzahl Zeitpunkt [n]
2006	95 (49,5)	11 (5,7)	192
2016	92 (47,9)	7 (3,6)	192
	$p = 0,766$	$p = 0,344$	

*Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem McNemar-Test.*

#### 4.10 Urikostatika

Urikostatika wurden in beiden Analysen und zu beiden Untersuchungszeitpunkten in etwa gleich häufig eingenommen (Tabelle 17 und 18).

*Tabelle 17: Vergleich der Urikostatika in der Querschnittsuntersuchung*

Zeitpunkt [Jahr]	Urikostatika [n] (%)	Gesamtzahl Zeitpunkt [n]
2006	92 (16,2)	568
2016	66 (16,6)	397
	p = 0,860	

*Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Fisher-Test.*

*Tabelle 18: Vergleich der Urikostatika in der Längsschnittuntersuchung*

Zeitpunkt [Jahr]	Urikostatika [n] (%)	Gesamtzahl Zeitpunkt [n]
2006	34 (17,7)	192
2016	39 (20,3)	192
	p = 0,405	

*Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem McNemar-Test.*



### 4.11 Krankenhausaufenthalte

Für die Analyse der Krankenhausaufenthalte wurden nur die stationären Aufnahmen der vorangegangenen 12 Monate vor dem jeweiligen Messzeitpunkt berücksichtigt (Tabelle 19 und 20). In den querschnittlich untersuchten Gruppen fiel die Anzahl der Krankenhausbehandlungen gering, statistisch nicht signifikant ab, wohingegen sie bei den längsschnittlich analysierten Studienteilnehmern signifikant ( $p = 0,034$ ) anstieg.

Die Krankenhausaufenthalte wurden zusätzlich mit der Höhe der HbA<sub>1c</sub>-Werte der Patienten verglichen und dazu nach der Häufigkeit in 3 Gruppen eingeteilt (0; 1 bzw. 2 + mehr KKH/Jahr). Dabei ließ sich in keiner der Untersuchungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied der HbA<sub>1c</sub>-Werte feststellen.

### 4.12 Raucherstatus

Vergleicht man den Status Raucher/Nichtraucher in den Studienkollektiven, so gaben im Jahre 2006 in der Gesamtstichprobe 15,8 % der Probanden an, Raucher zu sein. Etwas weniger Studienteilnehmer, nämlich 14,1 %, waren es im Jahre 2016.

Der Vergleich in der längsschnittlich untersuchten Gruppe liefert einen signifikanten ( $p = 0,031$ ) Abfall von 16,1 % Raucher im Jahre 2006 auf 13,0 % nach 10 Jahren (Tab. 19 und 20).

### 4.13 Malignomhäufigkeit

Bei der Untersuchung der Häufigkeit des Auftretens von Malignomen (Tabelle 19 und 20) in den verschiedenen untersuchten Probandengruppen fand sich sowohl quer- als auch longitudinal ein Anstieg. Dabei zeigte sich bei den zwischen dem 1. und 2. Messzeitpunkt um 10 Jahre älter gewordenen Probanden der längsschnittlichen Untersuchung eine hohe statistische Signifikanz (McNemar-Test  $p < 0,001$ ). Weniger ausgeprägt war der Anstieg bei den querschnittlich untersuchten Studienteilnehmern (Fisher-Test  $p = 0,015$ ).

Um festzustellen, ob die Malignomhäufigkeit mit der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes assoziiert ist, wurde beides miteinander verglichen. In beiden Untersuchungsarmen und in allen Stichproben traten keine signifikanten Unterschiede diesbezüglich auf.

Tabelle 19: Vergleich weiterer Variablen in der Querschnittsuntersuchung

Zeitpunkt [Jahr]	Krankenhaus- aufenthalte [Jahr/pro Kopf] <sup>1</sup>	Malignom- häufigkeit [n] (%)	Raucherstatus [n] (%)	Gesamtzahl Zeitpunkt [n]
2006	0,5	55 (9,7)	90 (15,8)	568
2016	0,48	59 (14,9)	56 (14,1)	397
	p = 0,452	p = 0,015	p = 0,467	

Anmerkung: <sup>1</sup>Angabe als Mittelwert,  
Signifikanzprüfung für Krankenhausaufenthalte/Jahr/pro Kopf mit dem Mann-Whitney-U-Test, für Raucherstatus und Malignomhäufigkeit mit dem Fisher-Test.

Tabelle 20: Vergleich weiterer Variablen in der Längsschnittuntersuchung

Zeitpunkt [Jahr]	Krankenhaus- aufenthalte [Jahr/pro Kopf] <sup>1</sup>	Malignom- häufigkeit [n] (%)	Raucherstatus [n] (%)	Gesamtzahl Zeitpunkt [n]
2006	0,43	9 (4,7)	31 (16,1)	192
2016	0,66	26 (13,5)	25 (13,0)	192
	p = 0,034	p < 0,001	p = 0,031	

Anmerkung: <sup>1</sup>Angabe als Mittelwert,  
Signifikanzprüfung Krankenhausaufenthalte/Jahr/pro Kopf mit dem Wilcoxon-Test, für Raucherstatus und Malignomhäufigkeit mit dem McNemar-Test.

## 5 Diskussion

Die vorliegende retrospektive unizentrische Kohortenstudie zeigt anhand der Auswertung von 965 erhobenen Datensätzen die Veränderungen von Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus im Verlauf von 10 Jahren in einem ländlichen Einzugsgebiet auf. Dazu erfolgten sowohl querschnittliche ( $n = 965$ ) als auch längsschnittliche ( $n = 192$ ) Analysen. In die Untersuchung aufgenommen wurden alle Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus eines Quartals des Jahres 2006 bzw. eines Quartals des Jahres 2016, die in der diabetologischen Schwerpunktpraxis in Grevesmühlen behandelt wurden.

Die Größe der untersuchten Kollektive differiert innerhalb der Vergleichszeitpunkte der Jahre 2006 ( $n = 568$ ) und 2016 ( $n = 397$ ) infolge einer Umstrukturierung der Praxis im Jahre 2008 von einer Gemeinschaftspraxis in eine Einzelpraxis. Die diabetologische Orientierung dieser Arztpraxis bestand schon seit den 1980er Jahren und Befundakten ließen sich teilweise bis in die 1970er Jahre im Original zurückverfolgen. Daraus ergibt sich allerdings auch eine gewisse Vorselektion der Patienten sowohl bei der Überweisung durch ärztliche Kollegen, als auch bei den Betroffenen selbst. Ärztlicherseits werden überwiegend Diabetiker der Behandlung in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis zugewiesen, deren Therapie ambulant hausärztlich nicht oder nicht mehr ausreichend gelingt. Andererseits begeben sich die „schlecht eingestellten“ Patienten nur bei Vorhandensein einer Krankheitseinsicht und Motivation auf Dauer in eine spezialisierte Behandlung. Der Vorteil der Behandlung in einer lange bestehenden Schwerpunktpraxis ist allerdings der einheitliche Standard der Diagnostik, sowie des Therapie- und Beratungsregimes.

Das Alter der in die vorliegende Erhebung aufgenommenen Studienteilnehmer betrug in der Gesamtstichprobe des Jahres 2006 im Mittel 65,56 Jahre, wohingegen die Probanden des Jahres 2016 im Mittel bereits 69,26 Jahre alt waren.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung bestand sowohl 2006 als auch 2016 ein leichter, nicht signifikanter Frauenüberschuss (54 % bzw. 50,6 %).

Die Diabetesdauer der Studienteilnehmer betrug im Jahre 2006 im Mittel 10,67 ( $\pm 7,13$ ) Jahre, während die Erkrankung bei den im Jahre 2016 untersuchten Probanden im Mittel bereits 15,31 ( $\pm 8,97$ ) Jahre bestand.

Die Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus beginnt leitliniengerecht mit einer Lebensstilintervention (vgl. BÄK, KBV, AWMF: NVL 2013). Darunter wird eine Ernährungsumstellung, eine Steigerung der körperlichen Aktivität in Form von Ausdauersport von 30 Minuten pro Tag 5 bis 7 Mal pro Woche und eine Gewichtsreduktion verstanden (vgl. Schwarz, Landgraf 2015; BÄK, KBV, AWMF 2013; Fritsche, Stefan 2012; Weitgasser und Niebauer 2012; Ramachandran et al. 2006; Tuomilehto et al. 2001).

Der Effekt dieser Lebensstilveränderung ist in verschiedenen Studien nachgewiesen und unbestritten (vgl. Yates et al. 2014; Dworatzek et al. 2013; Stadler und Prager 2012; Sluik et al. 2012; Wen et al. 2011; Di Loretto et al. 2005; Boulé et al. 2003).

Die Umsetzung in der Praxis ist jedoch schwierig und bedarf eines sehr hohen zeitlichen, organisatorischen und personellen Aufwandes.

Wie sich in der täglichen Arbeit mit den Patienten zeigt, ist die Motivation, den Lebensstil zu verändern, zu Beginn der Behandlung oft hoch, lässt aber mit der Zeit nach. Die Gründe hierfür sind vielfältig und reichen von Problemen der zeitlichen Koordination über oft geklagte Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparates bis hin zu finanziellen Aspekten. Hinzu kommt nicht selten eine Frustration über das Ausbleiben sicht- und spürbarer Erfolge nach kurzer Zeit, welche die Betroffenen in alte Muster zurückfallen lässt. Dies ist eine subjektive Auflistung von Gründen für nachlassende Motivation, die aus der praktischen Arbeit und den Gesprächen mit den Patienten resultiert. Eine exakte Evaluation sollte ggf. in einer weiteren Untersuchung erfolgen.

Melancon et al. konnten in einer Studie zeigen, dass eine Stunde moderate Ausdauerbelastung zu einer deutlichen Steigerung des freien Tryptophans führt, was eine Erhöhung der Serotoninsynthese und -aktivität bewirkt und damit die Stimmung verbessern und antidepressive Wirkung entfalten kann (vgl. Melancon et al. 2012).

Es sollte daher auch weiterhin unser Ziel sein, durch ständige Aufmunterung

und auch Erklärung wissenschaftlicher Hintergründe, die Patienten zur Bewegung zu animieren (vgl. Kemmer et al. 2012). Eine Möglichkeit der Unterstützung für Menschen mit Beschwerden im Bereich des Bewegungsapparates bietet die kassenärztliche Verordnung von 50 Übungseinheiten Rehabilitationssport in dafür zertifizierten Einrichtungen, die in unserer Praxis häufig genutzt wird.

Eine weitere Säule der Lebensstilintervention ist die Ernährung. Sie hat ebenso wie die Bewegung einen entscheidenden Einfluss auf die Gewichtsentwicklung und die diabetische Stoffwechsellage. Auch hier ist eine ständige Beratung und Erörterung aktueller Fragen des Patienten unumgänglich.

Zu Beginn der Behandlung in unserer Praxis erfolgt eine ausführliche Anamnese mit Besprechung des geplanten Procedere und der Ziele mit dem Patienten. Danach findet eine zertifizierte Schulung in mehreren Sitzungen für Diabetiker mit oder ohne Insulin entsprechend der Vorgaben des Disease-Management-Programms (DMP) durch die Diabetesassistentin statt.

Außerhalb dieser strukturierten Schulungen erfolgen bei jedem Praxisbesuch, wenn nötig Ernährungsberatungen, die Bezug nehmen auf auffällig hohe oder niedrige vom Patienten gemessene Blutzucker oder, wenn Patienten den Blutzucker nicht selbst messen, auf Veränderungen des HbA<sub>1c</sub>-Wertes. Die Beratung ist auf eine gemüselastige, kohlenhydrat- und damit auch obstreduzierte Ernährung mit ausgewogenem Eiweiß- und Fettanteil gerichtet (siehe Anhang Abbildung 37, S.102). Bei den Getreideprodukten sollte möglichst auf Vollkorn zurückgegriffen werden. Um dies den Patienten zu erleichtern, haben wir eine sogenannte „Brotliste“ erstellt, die „günstige“ und „ungünstige“ Brotsorten und deren Zusammensetzung aufzeigt (siehe Anhang Abbildung 39 und 40, S. 104 und 105) und den örtlichen Gegebenheiten und Einkaufsmöglichkeiten angepasst ist. Diese wird den Diabetikern, so oft sie es wünschen (und das ist aus der Erfahrung heraus mehrfach im Laufe der Behandlung), mitgegeben.

In Bezug auf die Ernährung findet sich eine inhomogene Studienlage, insbesondere, was den Anteil der Kohlenhydrate in den Empfehlungen betrifft.

Während die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) zu reichlich Kohlenhydraten in Form von Vollkorngetreideprodukten und Kartoffeln rät (vgl. DGE 2013; siehe Anhang Abbildung 38, S. 103), halten andere Ernährungskonzepte weniger Kohlenhydrate für sinnvoll.

So beschreiben beispielsweise Feinman und Volek in ihrer Arbeit "Carbohydrate restriction as the default treatment for type 2 diabetes and metabolic syndrome" die diätetische Kohlenhydratrestriktion als grundlegendes Prinzip zur Kontrolle der Insulinsekretion unter dem theoretischen Aspekt, dass die Insulinresistenz eine Reaktion auf chronische Hyperglykämie und Hyperinsulinämie ist und betonen ausdrücklich die Fähigkeit dieser kohlenhydratreduzierten Diät, die Blutzuckerkontrolle und den HbA<sub>1c</sub> zu verbessern und Medikamente einzusparen (vgl. Feinman und Volek 2008).

Lagiou et al. hingegen kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass eine Diät mit niedrigem Kohlenhydratanteil und in der Regel gleichzeitig erhöhter Proteinzufuhr mit einer erhöhten Gesamt- und insbesondere kardiovaskulären Mortalität bei Frauen verbunden ist (vgl. Lagiou et al. 2007).

Dworatzek et al. wiederum meinen, dass eine Ernährungsberatung durch einen eingetragenen Ernährungsberater und eine Kalorienreduktion wichtig seien. Die Verteilung der Makronährstoffe solle in den empfohlenen Bereichen flexibel sein und von den individuellen Behandlungszielen und Präferenzen abhängen. Langkettige Kohlenhydrate mit niedrigem glykämischen Index (GI)<sup>5</sup> in gemischten Mahlzeiten hätten einen klinisch signifikanten Vorteil für die Glykämiekontrolle. Die Autoren befürchten bei zu geringem Kohlenhydratanteil eine unzureichende Vitamin-, Mineral- und Faseraufnahme und im Gegenzug einen zu hohen Fettverzehr. Sie empfehlen einen Kohlenhydratanteil von nicht weniger als 45 % (vgl. Dworatzek et al. 2013).

---

<sup>5</sup> Glykämischer Index (GI): Maß für den Anstieg des Blutzuckers nach einem kohlenhydrathaltigen Nahrungsmittel. Beispiel: GI von Traubenzucker = 100.

In den Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) zur Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus heißt es: “Die Entscheidung über die Wahl der Kostform sollte individuell getroffen werden, da keine ausreichenden Studiendaten für eine Empfehlung vorliegen.“ (BÄK, KBV, AWMF: NVL 2013).

In der aktuellen Situation kommt es wegen der vielen, auch durch Presse, Funk und Fernsehen verbreiteten, verschieden lautenden Empfehlungen nicht selten zu Irritationen der Betroffenen. Dies macht es dem Behandler oft noch schwerer, einen vom Patienten akzeptierten Ernährungsvorschlag zu finden.

Feldman et al. untersuchten in einer populationsbasierten Studie in Schweden eine Kohorte von mehr als 33000 Probanden im Alter zwischen 30 und 60 Jahren zwischen 1999 und 2013 im 10 Jahres follow-up auf Größe, Gewicht und Diabetesstatus. Der BMI war in der Untersuchung von ausgangs 25,0 auf 26,3 kg/m<sup>2</sup> 10 Jahre später gestiegen (Feldman et al. 2017).

Auch Mensink et al. beschreiben in ihrer Arbeit “ Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)“ die Zunahme von Übergewicht und Adipositas als ein weltweites Gesundheitsproblem. Sie fanden einen mit steigendem Alter bei beiden Geschlechtern ansteigenden BMI (vgl. Mensink et al. 2013).

Die eigenen Ergebnisse zeigen im Gegensatz dazu sowohl quer- als auch längsschnittlich im Vergleich der beiden Messzeitpunkte keinen ansteigenden Body-Mass-Index. In der Gesamtstichprobe des Jahres 2006 betrug der BMI im Mittel 32,70 ( $\pm 6,13$ ) kg/m<sup>2</sup> und fiel im querschnittlichen Vergleich dazu im Jahre 2016 auf 31,14 ( $\pm 5,44$ ) kg/m<sup>2</sup>. Dies entspricht einem Gewichtsverlust von 3,48 kg. Ein ganz ähnliches Resultat präsentiert sich in der längsschnittlichen Betrachtung. Hier lag der BMI 2006 bei im Mittel 32,64 ( $\pm 4,97$ ) kg/m<sup>2</sup> und zehn Jahre später im gleichen Kollektiv ebenfalls bei 31,14 ( $\pm 5,46$ ) kg/m<sup>2</sup>, was einem um 4,19 kg geringeren Gewicht entspricht. Dies könnte zumindest teilweise auf die kontinuierliche beratende und die Motivation steigernde Betreuung in unserer Praxis zurückzuführen sein. Dabei spielt eine wesentliche Rolle aber auch der Patient selbst, der zweifellos nur in der Behandlung verbleibt,

wenn er dies als positiv für sich empfindet und akzeptiert. Einen weiteren Einfluss haben die im Folgenden zu besprechenden antidiabetischen Medikamente.

Ein Schwachpunkt der vorliegenden Arbeit ist, dass die Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten der Patienten bzw. eine Änderung dieser nicht explizit erfasst wurden, so dass deren positiver Einfluss nur vermutet werden kann.

Wenn eine Lebensstilintervention mit mehr Bewegung, Ernährungsumstellung und Gewichtsreduktion nicht erfolgreich ist, soll wiederum leitliniengerecht nach 3-6 Monaten eine orale antidiabetische Therapie beginnen.

Für die Entscheidung der antihyperglykämischen Therapie stehen dem Kassensarzt die Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) mit einem Algorithmus der medikamentösen Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus zur Verfügung, in dem die einzelnen Präparate mit oder ohne Nutznachweis vorgestellt werden und Empfehlungen der einzelnen Fachgesellschaften und Kommissionen (DDG, DGIM, DEGAM, AkdÄ) aufgeführt sind (siehe Anhang Abbildung 41, S. 106). Des Weiteren hat auch die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) einen "Entscheidungsbaum" entwickelt, in dem Standardwirkstoffe (wie die Analoginsuline (sofern Rabattvertrag mit der Krankenkasse besteht, Einstufung als Standardwirkstoff, ansonsten Verordnungsausschluss), Humaninsulin und Metformin), Reservewirkstoffe und nachrangig zu verordnende Wirkstoffe neben vielen verschiedenen Regelungen und Hinweisen dargestellt sind (siehe Anhang Abbildung 42, S. 107).

Das Mittel der ersten Wahl ist Metformin, das eine Hemmung der hepatischen Glukoneogenese und Steigerung der Glukoseaufnahme im Fettgewebe und der Skelettmuskulatur bewirkt (vgl. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998), die Insulinresistenz reduziert, die pankreatische Betazellsekretion jedoch nicht steigert (Mattaie et al. 2000).

Pavlicek hat 2016 in einer Metaanalyse von 204 Studien verschiedene Monotherapien (Metformin, Glitazone, Sulfonylharnstoffe, DPP4-Hemmer, SGLT2-



Inhibitoren und GLP1-Rezeptor-Agonisten) und Kombinationstherapien mit Metformin verglichen und kam zu dem Schluss, dass Metformin trotz neuer Substanzklassen nach wie vor als Erstlinientherapie bei Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus verwendet werden sollte (vgl. Pavlicek 2016).

In der vorliegenden Untersuchung waren in Übereinstimmung damit, sowohl in der quer- als auch in der längsschnittlichen Recherche die Biguanide die am häufigsten verordnete Substanzklasse der oralen Antidiabetika.

Nachdem 2014 mehrere Studien zu dem Ergebnis kamen, dass der Einsatz von Metformin auch bei moderater Niereninsuffizienz (eGFR 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) nicht zu einer Erhöhung des Risikos einer metforminassoziierten Laktat-Azidose (MALA) führt, kann das Präparat nun auch in diesen Fällen in reduzierter Dosis eingesetzt werden (vgl. Inzucchi et al. 2014; Richy et al. 2014; Duong et al. 2013).

Das hat dazu geführt, dass der Anteil an Verordnungen des Metformins in der vorliegenden Untersuchung im Jahre 2016 noch einmal deutlich angestiegen ist (querschnittlich von 54 % 2006 auf 59 % 2016 und längsschnittlich von 54 auf 64 %).

Die am zweithäufigsten verwendeten Substanzen waren im Jahre 2006 in beiden Untersuchungsarmen die Sulfonylharnstoffe. Ihr Anteil betrug in der querschnittlichen Analyse 23 % vs. 19 % in der längsschnittlichen Erhebung.

Wang et al. fanden in ihrer Untersuchung der Antidiabetikaverordnungen zwischen 2003 und 2006 heraus, dass sich die führende Wirkstoffklasse der OAD 2006 von den Sulfonylharnstoffen (44%) zu Metformin (47%) veränderte (vgl. Wang et al. 2010).

Verglichen damit war in unserer Untersuchung im Jahre 2006 der Anteil der mit Sulfonylharnstoffen versorgten Patienten deutlich niedriger, wohingegen Metformin wesentlich häufiger eingesetzt worden ist. Am zweiten Messzeitpunkt im Jahre 2016 spielten die Sulfonylharnstoffe mit 4 bzw. 6 % nur noch

eine untergeordnete Rolle in der Therapie unserer Probanden, was in der negativen Studienlage bezüglich dieser Substanzklasse begründet ist.

Eurich et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie unter Verwendung der Saskatchewan Health-Datenbanken Patienten mit Herzinsuffizienz und Typ 2-Diabetes mellitus unter Metformin-Monotherapie, Sulfonylharnstoff-Monotherapie und der Kombinationstherapie auf Morbidität und Mortalität. Verglichen mit einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie kam es bei der Metformin-Monotherapie und der Kombinationstherapie zu weniger Todesfällen und Hospitalisierungen (vgl. Eurich et al. 2005).

Bannister et al. verglichen in einer großen retrospektiven Studie aus der britischen Clinical Practice Research Datalink (CPRD) aus dem Jahre 2000 Diabetiker unter einer Metformin-Monotherapie bzw. einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie mit Menschen ohne Diabetes auf die Gesamtmortalität. Sie fanden eine verlängerte Überlebensrate bei Patienten unter Metformin-Monotherapie gegenüber Nichtdiabetikern und eine deutlich reduzierte Überlebenszeit unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie (vgl. Bannister et al. 2014).

Die weitere orale antidiabetische Therapie der untersuchten Kollektive veränderte sich innerhalb der beiden Messpunkte insofern, dass im Jahre 2006 Glinide, Glitazone und Alpha-Glucosidase-Inhibitoren zum Einsatz kamen, die allesamt im Jahre 2016 keine Anwendung mehr fanden. Die Gründe des Nichteinsatzes der genannten Substanzen waren die Nebenwirkungen, die bei den Gliniden und Glitazonen in einer Gewichtszunahme bestanden und bei den Alpha-Glucosidase-Inhibitoren in den ausgeprägten gastrointestinalen Begleiterscheinungen zu suchen waren (vgl. Gallwitz 2016).

Dagegen wurden im Jahre 2016 neue Wirkstoffklassen, wie die DPP4-Inhibitoren, die SGLT2-Inhibitoren sowie die GLP1-Analoga zur Therapie herangezogen, die 2006 nicht verwendet wurden bzw. noch nicht zur Verfügung standen.

Für die SGLT2-Inhibitoren konnte mit dem Empagliflozin in der EMPA-REG-OUTCOME Studie und für die GLP1-Analoga mit dem Liraglutide in der LEADER Studie neben der antidiabetischen Wirkung verbunden mit einer Gewichtsreduktion, auch eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos belegt werden (vgl. Zinman et al. 2015; Marso et al. 2016). Zudem konnte für Empagliflozin in derselben Studie eine Verringerung des Auftretens oder, falls schon vorhanden, eine Verlangsamung des Fortschreitens einer Nephropathie gefunden werden (vgl. Wanner et al. 2016).

Bohn et al. berichteten in ihrem Kongressbeitrag über die Veränderungen antihyperglykämischer Therapieformen bei Patienten mit Typ 1 und Typ 2-Diabetes aus der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) -Datenbank in den Jahren 2000 bis 2014. Sie fanden beim Typ 2-Diabetes einen sinkenden Anteil von rein diätetisch behandelten Patienten (57,1 auf 25,2 %). Ansteigend war dagegen die Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD) (16,1 auf 28,1%) sowie die Insulintherapie mit oder ohne OADs (26,8 auf 46,7 %) (vgl. Bohn et al. 2015).

Im Vergleich dazu ist in der vorliegenden Arbeit der Anteil der rein diätetisch behandelten Patienten mit 8,1 % der Gesamtstichprobe im Jahre 2006 bzw. 13,8 % im Jahre 2016 deutlich geringer. Die Quote der mit OADs behandelten Studienteilnehmer ist mit jeweils 30 % ähnlich der von Bohn et al. gefundenen, wohingegen der Anteil der Probanden unter Insulintherapie mit oder ohne OADs mit 61,8 % der Gesamtstichprobe des Jahres 2006 bzw. 55,2 % 2016 deutlich höher ist.

In der longitudinalen Analyse lässt sich die Veränderung der Therapie derselben Patientengruppe nach 10 Jahren darstellen. Hier ist der Anteil der rein diätetisch behandelten Patienten mit 9,9 % sowohl 2006 als auch 2016 ähnlich der Querschnittsuntersuchung gering. Ein oder mehrere OADs nahmen 34,4 % im Jahre 2006 aber nur noch 19,3 % der Probanden im Jahre 2016 ein. Insulin mit oder ohne OADs erhielten 55,7 % der Patienten 2006 aber 69,8 % im Jahre 2016.

Damit findet sich hier sowohl in der querschnittlichen als auch in der längsschnittlichen Untersuchung ein deutlich höherer Anteil an Insulin spritzenden Diabetikern mit oder ohne OAD als Bohn et al. ihn beschrieben. Dies ist am ehesten in der Struktur der diabetologischen Schwerpunktpraxis begründet, in der vor allem schwer einstellbare Diabetiker behandelt werden.

In der eigenen Untersuchung zeigt sich aber auch, dass der Anteil der Insulin spritzenden Diabetiker mit oder ohne OAD in der querschnittlichen Erhebung vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt abfällt (61,8 % im Jahre 2006 vs. 55,2 % im Jahre 2016). Die Gründe dafür liegen vermutlich einerseits in der vermehrten Gabe von Metformin (54 % vs. 59 %) und andererseits in dem Verzicht auf Sulfonylharnstoffe (23 % vs. 4 %) und stattdessen der Anwendung neuer gewichtsneutraler oder sogar gewichtsreduzierender Substanzklassen (insgesamt 22%) wie der DPP4-Inhibitoren, der SGLT2-Inhibitoren und der GLP1-Analoga. Diese können durch die potente Besserung der diabetischen Stoffwechsellage bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion den Einsatz der Insulin line offensichtlich verzögern, vielleicht sogar ganz verhindern, was weiter zu untersuchen sein wird.

Im Gegensatz dazu stieg längsschnittlich betrachtet der Anteil der Insulin spritzenden Probanden mit oder ohne OAD deutlich an (55,7 % vs. 69,8%), obgleich auch in dieser Gruppe Metformin vermehrt eingesetzt (54% vs. 64 %) und Sulfonylharnstoffe reduziert wurden (19% vs. 6 %) sowie neue Antidiabetika zur Anwendung kamen (insgesamt 17%). Als Gründe müssen das höhere Alter und die längere Diabetesdauer dieser nach 10 Jahren nachuntersuchten Patientengruppe angesehen werden.

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Studie ist ein signifikanter Abfall der erforderlichen Insulindosis pro Tag sowohl in der querschnittlichen als auch in der längsschnittlichen Analyse vom ersten auf den zweiten Messzeitpunkt. So betrug die Gesamtdosis an Insulin im Jahre 2006 in der querschnittlichen Betrachtung im Mittel 63,65 ( $\pm$  36,35) IE/d und sank im Jahre 2016 auf 44,15 ( $\pm$  28,71) IE/d (Mann-Whitney-U-Test  $p < 0,001$ ). Die zehn Jahre nachbeobachtete Patientengruppe der longitudinalen Untersuchung benötigte im Jahre

2006 im Mittel 58,44 ( $\pm$  30,01) IE/d und 2016 nur noch 45,43 ( $\pm$  30,40) IE/d (Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ).

Ursache dafür könnte in der querschnittlichen Untersuchung der deutlich geringere Anteil von Probanden mit zwei Insulinen mit oder ohne zusätzliches OAD in Form einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) oder einer Mischinsulintherapie sein (56,3 % im Jahre 2006 vs. 37,0 % im Jahre 2016).

In der Längsschnittuntersuchung war im Gegensatz dazu jedoch die Gabe zweier Insuline mit oder ohne OAD zu beiden Messzeitpunkten nahezu identisch (52,1 vs. 52,7 %). Daraus folgt, dass noch andere Gründe für die abfallende Insulindosis bestehen müssen.

Zusätzlich zum Insulin erhielten im querschnittlichen Kollektiv des Jahres 2006 26,0 % vs. 27,1 % der Studienteilnehmer des Jahres 2016 ein oder mehrere OADs, 2016 außerdem GLP1- Analoga.

Im längsschnittlich verfolgten Kollektiv bekamen 22,9 % der Probanden 2006 aber 32,3 % von ihnen im Jahre 2016 zusätzlich zum Insulin OADs und wiederum 2016 in einigen Fällen GLP1-Analoga.

Wie bereits erwähnt, waren die 2016 verwendeten OADs neben Metformin weit überwiegend die modernen, gewichtsneutralen bzw. das Gewicht günstig beeinflussenden Medikamente (DPP4- und SGLT2- Inhibitoren). Dies können ebenfalls Gründe für die abnehmende Insulintagesdosis sein.

Das günstigere Wirkprofil der modernen Antidiabetika, aber auch die nicht nachlassende Beratung bezüglich gesunder Ernährung und moderater Bewegung haben in der aktuell vorliegenden Arbeit auch die Diabeteseinstellung der Kollektive, gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert, positiv beeinflusst.

Die Messung einer Subfraktion des glykierten Hämoglobins, des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, gilt derzeit als Goldstandard für die Beurteilung der Diabeteseinstellung der zurückliegenden 8 bis 12 Wochen (vgl. Rienauer und Scherbaum 2009). Um eine internationale Vergleichbarkeit der Werte zu erreichen, wurde im Jahre 2009 die bisherige Bestimmung nach dem National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) durch den Standard der International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) ersetzt, welcher sowohl genauer, als auch

rückverfolgbar ist (vgl. Hoelzel et al. 2004; Mosca et al. 2007). Die Einheit des neuen Standards ist mmol/mol. In Deutschland werden bislang die Ergebnisse der HbA<sub>1c</sub>-Messung überwiegend in der alten (Prozent) und der neuen Einheit nebeneinander angegeben.

In dieser Arbeit wurde, der besseren Vergleichbarkeit der Werte von 2006 wegen, nur die Einheit Prozent verwendet, wobei die Kalibrierung seit 2009 nach dem neuen Standard erfolgte und in Prozent umgerechnet wurde.

Seit 2010 darf der HbA<sub>1c</sub>-Wert auch zur Diagnostik des Diabetes herangezogen werden, weil in epidemiologischen Studien nachgewiesen werden konnte, dass einerseits seine Spezifität mit Werten  $\geq 6,5$  % groß genug ist, die Diagnose eines Diabetes zu beweisen und andererseits die Sensitivität mit  $\leq 5,7$  % groß genug ist, einen Diabetes mellitus sicher auszuschließen (vgl. Kerner und Brückel 2010).

Der HbA<sub>1c</sub>-Wert kann zudem wichtige prognostische Hinweise geben, wie Cardoso et al. in ihrer Untersuchung von 620 Typ 2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko berichteten. So ist ihrer Analyse zufolge ein Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen bei Werten unter 6,5 % gegeben. Wichtig für ein besseres kardiovaskuläres Behandlungsergebnis sei nach Auffassung der Autoren außerdem der Grad der Absenkung des HbA<sub>1c</sub> im ersten Jahr nach Therapiebeginn, unabhängig vom Ausgangswert (vgl. Cardoso et al. 2015).

In der querschnittlichen Untersuchung der Gesamtkollektive der vorliegenden Arbeit fiel der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert signifikant (Mann-Whitney-U-Test  $p < 0,001$ ) von 6,97 ( $\pm 0,83$ ) % im Jahre 2006 auf 6,60 ( $\pm 0,83$ ) % im Jahre 2016.

Längsschnittlich betrachtet, stieg der HbA<sub>1c</sub> nicht, wie zu erwarten gewesen wäre, an, sondern sank leicht, jedoch nicht signifikant (Wilcoxon-Test  $p = 0,218$ ) von im Mittel 6,74 ( $\pm 0,72$ ) % auf 6,67 ( $\pm 0,85$ ) %.

Clarke et al. beschreiben in ihrer Arbeit "A history of blood glucose meters and their role in selfmonitoring of diabetes mellitus" die in den letzten 40 Jahren erzielten Fortschritte in der Blutglukoseselbstmessung und deren wichtige

Rolle bei der Führung des Diabetes mellitus und der Verringerung des Risikos schwerwiegender Komplikationen der Therapie (vgl. Clarke et al. 2012).

Auch Freckmann et al. halten die Blutzuckerselbstmessung heutzutage für einen unverzichtbaren Bestandteil der Diabetestherapie, insbesondere der intensivierten Insulintherapie (vg. Freckmann et al. 2011).

Nauck et al. stellen in ihrer Arbeit zur "Blutzuckerselbstkontrolle bei Diabetes mellitus" fest, dass diese die moderne Behandlung des Diabetes mellitus erst möglich gemacht hat und insbesondere bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) ein "integraler Bestandteil dieses Behandlungskonzeptes" ist. Die Autoren halten eine Blutzuckerselbstkontrolle dann für indiziert, wenn sich aus den Ergebnissen eine Verbesserung der Stoffwechselkontrolle ableiten lässt, geben aber zu bedenken, dass diese teuer ist und ihr Umfang durch den zu erwartenden Nutzen gerechtfertigt sein sollte (vgl. Nauck et al. 2009).

In einer epidemiologischen Untersuchung mit Daten der Rosso-Studie (Retrospective Study Self-Monitoring of Blood Glucose and Outcome in Patients with Type 2 Diabetes) konstatieren Martin et al., dass die Blutzuckerselbstmessung mit einer Verminderung der diabetesbedingten Morbidität und Mortalität einhergeht und dass dies auch bei einer Untergruppe von Patienten der Fall war, die kein Insulin spritzten. Die Autoren vermuten, dass die Blutzuckerselbstmessung mit einem gesünderen Lebensstil und/oder einem besseren Krankheitsmanagement verbunden sein kann (vgl. Martin et al. 2005).

Schnell et al. schlussfolgerten nach einer Zusammenschau aktueller Studien, dass die Blutzuckerselbstmessung bei Typ 2-Diabetes mellitus nachgewiesenermaßen den HbA<sub>1c</sub> reduziert, das schnelle Erkennen von Unterzuckerungen ermöglicht und zu Verbesserungen des Lebensstils sowie der Medikamenteneinnahme führt. Wichtig für einen Erfolg seien aber eine personalisierte und strukturierte Umgebung sowie eine Interaktion zwischen Behandlern und Patienten (vgl. Schnell et al. 2013).

In der vorliegenden Arbeit fiel die Anzahl der den Blutzucker (BZ) messenden Patienten in der querschnittlichen Analyse signifikant von 83,8 % im Jahre 2006 auf 61,7 % im Jahre 2016 (Fisher-Test  $p < 0,001$ ). Die Gründe hierfür liegen einerseits in einer etwas geringeren Anzahl insulinspritzender Diabetiker im Jahre 2016 in diesem Analysearm, andererseits in einer eingeschränkten Verordnungsfähigkeit von BZ-Teststreifen. Im Jahre 2006 konnte auch nicht insulinpflichtigen Diabetikern eine geringe Menge Teststreifen ärztlich verordnet werden. Aktuell ist dies nur in Ausnahmefällen möglich, wenn z.B. eine schwere Erkrankung zu einer deutlichen Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage geführt hat oder bei Neueinstellung auf Antidiabetika und bedarf jeweils der Begründung. Auch insulinpflichtige Diabetiker erhalten regulär nur Teststreifen, wenn die Insulindosis an den jeweils aktuellen BZ angepasst wird. Dies ist in unserer Praxis stets der Fall, denn jeder insulinpflichtige Patient erhält eine an sein Therapieschema und seine Bedürfnisse angepasste Korrekturtabelle, die kontinuierlich aktualisiert wird. Aus der aktuellen Arbeit wird auch deutlich, dass im Jahre 2016 zwar weniger Patienten den BZ selbst gemessen haben, jedoch die Anzahl der BZ-Messungen pro Tag signifikant von im Mittel 1,7 auf 2,15 Messungen/d gestiegen ist.

Einen großen Entwicklungsschritt bezüglich der BZ-Messung stellt das Flash Glukose Messsystem dar. Hierbei wird mit Hilfe eines am Oberarm angebrachten Sensors und eines Lesegerätes der BZ bei Bedarf in Sekundenschnelle bestimmt. Misst der Patient regelmäßig mindestens 8 stündlich, so erhält man ein lückenloses Blutzuckertagesprofil, welches die Insulindosisanpassung aus der eigenen bisherigen Erfahrung heraus erleichtert und zur Vermeidung von Hypoglykämien beitragen kann. Aktuelle Studien belegen dies und die Sicherheit des Systems (vgl. Haak 2017; Siegmund 2015).

In einem 2010 veröffentlichten Teil der ACCORD-Studie (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) wurde untersucht, wie sich bei Diabetikern eine intensive Blutdrucksenkung (systolischer Blutdruck  $< 120$  mmHg) im Vergleich zu einer Standardtherapie (systolischer Blutdruck  $< 140$  mmHg) auf die Ereignisrate kardiovaskulärer Erkrankungen auswirkt. Die Gruppe der intensiv behandelten Probanden erreichte einen mittleren systolischen Blutdruck von



119,3 mmHg und die Standardgruppe 133,5 mmHg. Die primären Endpunkte (Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzkreislauftod) konnten in dieser Studie nicht signifikant gesenkt werden, jedoch traten schwerwiegende Nebenwirkungen, die auf die aggressive Therapie zurückzuführen waren, in der intensiv behandelten Gruppe signifikant häufiger auf (vgl. Cushman et al. 2010).

Ähnliches fanden Brunström und Carlberg in einer Metaanalyse aus 49 Studien mit über 73000 Teilnehmern heraus. Ihre Daten bestätigten den Nutzen einer Senkung des Blutdrucks bei Ausgangswerten systolisch über 150 mmHg mit signifikanter Reduktion der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität, der Myokardinfarkte, Schlaganfälle und der terminalen Niereninsuffizienz. Auch bei Ausgangswerten zwischen 140 und 150 mmHg systolisch führte eine Behandlung zu einem Rückgang der Gesamtmortalität, des Risikos für Herzinfarkt und Herzinsuffizienz. War der Ausgangsblutdruck jedoch unter 140 mmHg systolisch, erhöhte eine weitere Behandlung die kardiovaskuläre Mortalität signifikant (vgl. Brunström und Carlberg 2016).

In der 2015 veröffentlichten SPRINT-Studie (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) wurde ebenfalls eine intensiv behandelte Gruppe von Patienten (Blutdruckziel < 120 mmHg systolisch) mit einer Standardtherapie-Gruppe (Blutdruckziel < 140 mmHg systolisch) verglichen. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate tödlicher und nichttödlicher kardiovaskulärer Ereignisse und eine niedrigere Gesamtmortalität, so dass die Studie nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,26 Jahren vorzeitig beendet wurde. Ausgeschlossen waren jedoch Typ 2-Diabetiker, Patienten unter 50 Jahren, ein Zustand nach Schlaganfall und eine bestehende Herzinsuffizienz (vgl. Sprint Study Group 2015). Die Studie entfachte eine Diskussion innerhalb der verschiedenen Fachgesellschaften insbesondere wegen der Art der Blutdruckmessung, die mit einem automatischen Messsystem und ohne medizinisches Fachpersonal erfolgte. Es bleibt daher abzuwarten, inwieweit die niedrigeren Blutdruckziele Eingang in die deutschen Leitlinien finden werden.

In der eigenen Arbeit erfolgte die Blutdruckmessung ebenfalls mit einem automatischen Messsystem, jedoch durch das medizinische Fachpersonal am sitzenden Patienten. Der mittlere systolische Blutdruck (RR) stieg in der querschnittlichen Betrachtung vom ersten Messzeitpunkt 2006 (mittlerer systolischer RR 137,9 mmHg) zum zweiten im Jahre 2016 (mittlerer systolischer RR 139,4 mmHg) leicht, statistisch nicht signifikant ( $p = 0,257$ ) an, befand sich aber jeweils in dem gewünschten Zielbereich.

Statistisch signifikant ( $p = 0,004$ ) war dagegen der Anstieg des mittleren systolischen Blutdrucks in der längsschnittlichen Untersuchung. Er erhöhte sich von 135,6 mmHg im Jahre 2006 auf 140,6 mmHg zehn Jahre später. Im Jahre 2016 lagen die Werte damit diskret oberhalb des in den aktuellen Leitlinien für Diabetiker empfohlenen anzustrebenden Zielbereiches  $< 140/85$  mmHg (vgl. Kintcher et al. 2014). Begründet ist dies vermutlich einerseits in dem gestiegenen Alter dieser Patientengruppe (im Mittel 71,99 Jahre) und andererseits in den nach der ACCORD-Studie etwas gelockerten RR-Zielbereichen für Diabetiker.

Die Lipidstoffwechselstörung gehört zu den Risikofaktoren für eine arteriosklerotische Gefäßerkrankung. Diabetiker werden diesbezüglich per se als Hochrisikopatienten eingeschätzt (vgl. Catapano et al. 2016; Piepoli et al. 2016). In den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird die Treat-to-target-Strategie zur Behandlung insbesondere erhöhter LDL-Cholesterin-Werte empfohlen. Dabei wird für jeden Patienten in Abhängigkeit von seinem Risikoprofil ein individueller Zielwert für das LDL-Cholesterin festgelegt und mit einem Statin entsprechend therapiert. Laut Leitlinien soll jeder über 40-jährige Typ 2-Diabetiker ein Statin bekommen (vgl. ebenda). Die Studienlage zur Therapie eines niedrigen HDL-Cholesterins oder zur Senkung erhöhter Triglyzeride ist bisher uneindeutig (vgl. Hambrecht 2017).

In einer im Jahre 2010 von der Cholesterol Treatment Trailists' (CTT) Collaboration veröffentlichten Metaanalyse von 26 randomisierten Studien mit insgesamt 174 000 Teilnehmern wurde die Wirksamkeit einer intensiveren LDL-Cholesterin-Absenkung mit Statinen im Vergleich zu einer Standardtherapie untersucht. Die Autoren fanden bei dem intensiven Behandlungsregime eine

deutliche Reduktion der wichtigsten vaskulären Ereignisse bestehend aus koronarem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und ischämischem Schlaganfall. Sie schlussfolgerten, dass jede weitere LDL-Cholesterin-Reduktion um 1,0 mmol/l (38,7 mg/dl) die jährliche Rate dieser großen vaskulären Ereignisse um knapp ein Fünftel reduziert (vgl. CCT Collaboration 2010).

Der Anteil der Statin-behandelten Patienten lag in der aktuellen Untersuchung mit 45 bis 49 % in allen Kollektiven bei weniger als der Hälfte der Diabetiker. Das liegt vermutlich einerseits an der Höhe der Lipidwerte, die im Mittel nahe der Normwerte lagen und daher von vielen Hausärzten als wenig dramatisch empfunden werden. Andererseits werden möglicherweise die in der Presse des Öfteren verbreiteten Negativberichte über die Statine eine Rolle spielen. Aus der eigenen Erfahrung heraus bedarf es nicht selten einer längeren und wiederholten Beratung bei der Verordnung der CSE-Hemmer, wenn bisher keine gravierende vaskuläre Folgeerkrankung aufgetreten ist.

Die vielzitierte, bereits 1998 veröffentlichte UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) hat zeigen können, dass Typ 2-Diabetiker insbesondere bezüglich der Verhinderung mikrovaskulärer Folgeerkrankungen von einer guten Stoffwechseleinstellung profitieren (vgl. UKPDS Group 1998). Wird der HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7,9 % auf 7 % reduziert, so konnte in der Studie eine 25%ige Reduktion mikrovaskulärer Endpunkte sowie eine 12%ige Reduktion aller diabetesbedingten Endpunkte in der Sulfonylharnstoff/Insulingruppe belegt werden. In der Metformin-Gruppe konnte sogar eine Reduktion diabetesbezogener Endpunkte um 32 %, von Myokardinfarkten um 39 % und der Gesamtmortalität um 36 % gezeigt werden. Die erzielte Risikoreduktion bestand bei den Patienten auch nach 10 Jahren der Nachbeobachtung fort (vgl. Kellerer 2013).

Abholz et al. konstatieren in ihrer Metaanalyse "Prävalenz von Folgeerkrankungen und Nutzen der Glukosesenkung bei Diabetes mellitus Typ 2", die als Basisinformation für das Patientengespräch gedacht ist: "Die Prävalenz diabetischer Folgeerkrankungen in Deutschland ist niedriger als häufig angegeben und auch der Nutzen einer HbA<sub>1c</sub>-Senkung unter 8 % ist geringer als meist angenommen. [...] Bei Ausgangswerten deutlich über 8,5 % stellt sich

dies allerdings anders dar. “ (Abholz et al. 2015). Die Autoren fanden in der Zusammenschau von fünf Studien<sup>6</sup> eine diabetische Retinopathie bei 10 bis 16 % nach 8 bis 11 Jahren Typ 2-Diabetes mellitus. Eine diabetische Neuropathie bestand nach Sichtung von sechs Studien<sup>7</sup> bei 14 bis 20 % der Typ 2-Diabetiker nach 9 Jahren. Die Vergleichbarkeit war hier jedoch durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden, die zur Definition herangezogen wurden erschwert (Pallaestesia, Thermotip, Spitz-Stumpf-Diskriminierung, Achillessehnenreflex, Monofilament, Nervenleitgeschwindigkeit). Die diabetische Nephropathie wurde nach Durchsicht von sieben Studien<sup>8</sup> in 5 bis 33 % der Fälle nach durchschnittlich 9jähriger Diabetesdauer gefunden. Auch hier war die Definition des Begriffes in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich und reichte von mehrfachem Nachweis einer Microalbuminurie über einen erhöhten Kreatininwert bis zu einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (vgl. ebenda).

Die Prävalenz der Netzhautveränderungen beim Typ 2-Diabetes mellitus wird in den Nationalen VersorgungsLeitlinien zwischen 9 und 16 % angegeben (vgl. NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen 2015), die der diabetischen Nephropathie (definiert ab Mikroalbuminurie) zwischen 20 und 40 % (vgl. NVL Nierenerkrankungen 2015) und die Prävalenz der diabetischen Neuropathie mit 13 bis 46 % (vgl. BÄK, KBV, AWMF: NVL Neuropathie 2012).

Die in der aktuellen Arbeit gefundene Prävalenz der diabetischen Retinopathie befindet sich damit querschnittlich betrachtet in relativer Übereinstimmung mit der in anderen Untersuchungen dargestellten (16,1 % bzw. 13,0 %). In der längsschnittlichen Analyse liegen die Ergebnisse etwas oberhalb der sonst gefundenen Krankheitshäufigkeit (17,3 % bzw. 19,6 %). Die Ursache dafür könnte in der längeren Diabetesdauer dieses Kollektivs liegen (10,2 Jahre bzw. 20,2 Jahre).

---

<sup>6</sup> Wolfsburg-Studie, Deutsche BKK, DMP Nordrhein 2010 und 2013, DETECT-Studie, KORA-Studie

<sup>7</sup> DMP Nordrhein 2010 und 2013, HYDRA-Studie, KORA-Studie, Sinsheim-Studie, Deutsche BKK-Studie, DETECT-Studie

<sup>8</sup> HYDRA-Studie, DMP Nordrhein 2010, DETECT-Studie, DIBAT-Studie, Deutsche BKK, PROSIT-Projekt, KORA-Studie

Die Analyse der diabetischen Nephropathie erbrachte überraschenderweise sowohl quer- als auch längsschnittlich einen erheblichen Unterschied der Prävalenzen. In beiden Untersuchungsarmen war im Jahre 2006 ähnlich der oben genannten von Abholz et al. bzw. in den Nationalen VersorgungsLeitlinien veröffentlichten. In der querschnittlichen Erhebung lag die Prävalenz der diabetischen Nephropathie 2006 bei 19,2% und stieg jedoch im Jahre 2016 auf 54,7 % an. Längsschnittlich ergab sich mit 16,7 % vs. 54,2 % ein ganz ähnliches Ergebnis. Ob für diese enormen Anstiege fehlerhafte Ablesungen, mangelhafte Teststreifen oder zu häufige Messungen, z.B. bei unentdeckten Harnwegsinfekten, sonstigen Infekten, nach körperlicher Anstrengung oder gynäkologische Erkrankungen ursächlich verantwortlich sind, bedarf der Abklärung.

Die diabetische Neuropathie fand sich mit einer Prävalenz von etwa 48 % zu beiden Untersuchungszeitpunkten in den querschnittlich untersuchten Studienkollektiven etwas häufiger als in den Nationalen VersorgungsLeitlinien beschrieben und deutlich häufiger als bei Abholz et al. gefunden. Im längsschnittlich verfolgten Kollektiv stieg sie von 30,7 % im Jahre 2006 auf 58,9 % im Jahre 2016 an, was einerseits am zunehmenden Alter dieser Probanden liegen, andererseits jedoch auch subjektiv (Patientenwunsch auf Verordnung von medizinischer Fußpflege) geprägt sein kann.

Die Prävalenz der makrovaskulären Folgeerkrankungen betreffend, lagen die Ergebnisse bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) mit querschnittlich 16 % im Jahre 2006 vs. 17,4 % im Jahre 2016 bzw. längsschnittlich mit 13,5 % vs. 20,3 % erwartungsgemäß höher als Gößwald et al. in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) gefunden hatten. Die Autoren beziffern die Prävalenz der KHK bei 40 bis 79jährigen mit 9,3 % (vgl. Gößwald et al. 2013).

Lawall et al. beschreiben eine Gesamtprävalenz der pAVK in Deutschland zwischen 3 und 10 %, die aber bei über 70jährigen auf 15 bis 20 % ansteigt (vgl. Lawall et al. 2014).

Erfreulicherweise stimmten die in der aktuellen Studie gefundenen Ergebnisse mit querschnittlich 10,9 % im Jahre 2006 bzw. 10,8 % im Jahre 2016 und längsschnittlich 6,3 % bzw. 14,1 % zehn Jahre später, damit überein.

Unter dem Begriff der zerebralen arteriellen Verschlusskrankheit (cAVK) wurde in dieser Arbeit der Z. n. transitorischer ischämischer Attacke (TIA), das prolongierte neurologische Defizit (PRIND) und Insulte sowie duplexsonographisch diagnostizierte ausgeprägte arteriosklerotische Veränderungen der hirnversorgenden Arterien subsummiert. Die Krankheitshäufigkeit erhöhte sich in beiden Untersuchungsarmen vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt signifikant (querschnittlich 8,8% auf 13,9 %,  $p = 0,016$ ; längsschnittlich 6,8 % auf 20,3 %,  $p < 0,001$ ). Ursache dafür wird in der querschnittlichen Recherche unter anderem die sich ständig verbessernde Diagnostik und in der längsschnittlichen das deutlich gestiegene Alter der Probanden sein.

Khaw et al. gingen in ihrer Untersuchung von über 9600 Männern und Frauen im Alter zwischen 45 und 79 Jahren der EPIC Studie (European Prospective Investigation into Cancer –Norfolk Study) der Frage nach, inwiefern ein bekannter Diabetes mellitus mit Darmkrebs assoziiert ist und fanden ein rund 3fach erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom (vgl. Khaw et al. 2004).

Auch Stocks et al. haben 2009 in einer Studie mit Kohorten aus Norwegen, Österreich und Schweden, die insgesamt 549 944 Männer und Frauen umfassten, den Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und Krebs untersucht. Die Studienteilnehmer wurden dabei über nationale Register zwischen 10 und 25 Jahren verfolgt. Die Autoren folgerten einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutzuckerwertes und dem Risiko an Krebs zu erkranken oder zu sterben. Sie fanden, dass jede Erhöhung des normalen Blutzuckerwertes, der mit 5 mmol/l (90 mg/dl) angegeben wurde, um 1 mmol/l das Krebsrisiko um 5% bei Männern und um 11% bei Frauen erhöhte. Der Schwachpunkt der Studie lag darin, dass keine Daten über mögliche andere Faktoren, wie Genetik, körperliche Aktivität und Essverhalten, die mit der Inzidenz von Krebs in Zusammenhang stehen, erhoben wurden. (Stocks et al. 2009).

In der vorliegenden Untersuchung stieg die Malignomhäufigkeit in beiden Untersuchungsarmen vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt signifikant an (querschnittlich 9,7 vs. 14,9 %, längsschnittlich 4,7 vs. 13,5 %), war jedoch nicht mit der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes assoziiert.

Auch wenn das Eingangszitat der Arbeit aus dem Jahre 1924 wohl am ehesten auf den Typ 1-Diabetes mellitus ausgerichtet ist, so kommt der Wendung

“Der Diabetes ist eine personale Erkrankung, und von der richtigen Einstellung auf das personale Moment hängt der Erfolg der Therapie ab ...“<sup>9</sup>

auch heute noch eine wichtige, wenn nicht entscheidende Bedeutung zu. Vor allem beim Typ 2-Diabetes mellitus, dessen Entstehung ursächlich gefördert wird durch Fehlernährung, daraus resultierendes Übergewicht und Adipositas zusammen mit Bewegungsmangel, ist die Einstellung eines jeden Patienten zu diesen Problemen von eminenter Bedeutung (vgl. Halle 2016, Kulzer et al. 2013). Je größer die Mitarbeit des Betroffenen und dessen Wissen über die Erkrankung ist, desto besser wird sich die diabetische Stoffwechsellage mit medikamentöser Unterstützung oder ohne eine solche führen lassen. Dazu bedarf es einer ständigen Motivation und Zusammenarbeit zwischen Patienten und Arzt, um die chronische Progredienz des Typ 2- Diabetes mellitus möglichst aufzuhalten (vgl. Hambrecht 2017). Dass das zumindest teilweise gelingen kann, soll diese Arbeit belegen und damit einen Beitrag dazu leisten, die Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus weiter zu verbessern.

### Ausblick

Vor dem Hintergrund der kürzlich veröffentlichten Studie von Cheng et al., in der im Mausmodell nach Zyklen einer 4tägigen fastenähnlichen Diät (fasting

---

<sup>9</sup> Schumacher 1961, zit. nach Brugsch 1924, 586.

mimicking diet [FMD]) eine Neuprogrammierung von Pankreaszellen zur Wiederherstellung der Insulinsekretion und Glukose-Homöostase sowohl im Typ 2- als auch im Typ 1-Diabetes-Mausmodell gezeigt werden konnte (vgl. Cheng et al. 2017), gewinnt die anfangs besprochene Lebensstilintervention vermutlich zunehmende Bedeutung. Sollte sich dies auf den Menschen übertragen lassen, ergeben sich neue Behandlungsmöglichkeiten und Prognosekriterien.



## 6 Zusammenfassung

Die Prävalenz des Typ 2-Diabetes mellitus steigt weltweit dramatisch an. Ursächlich werden dafür, neben genetischen Faktoren, Übergewicht und Fettlosigkeit infolge ungesunder Ernährung und mangelnder Bewegung verantwortlich gemacht. Verstärkend kommen das Bevölkerungswachstum und die Veränderungen der Altersstruktur hinzu.

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv 965 Datensätze von Typ 2-Diabetikern einer diabetologischen Schwerpunktpraxis in einem ländlichen Einzugsgebiet sowohl querschnittlich als auch längsschnittlich im Abstand von zehn Jahren auf Veränderungen bezüglich des Gewichtes, der Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage, der Therapie des Diabetes sowie der Folge- und Begleiterkrankungen untersucht.

Die Analyse zeigte, dass, weder quer- noch längsschnittlich betrachtet, eine Gewichtszunahme der Probanden im Vergleich der beiden Messzeitpunkte 2006 und 2016 verzeichnet werden musste. Auch die Diabeteseinstellung, gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert, hatte sich in beiden Untersuchungsarmen nicht verschlechtert. Die Therapie des Typ 2-Diabetes hatte sich dank großer Entwicklungsfortschritte deutlich verändert. Die querschnittlich untersuchten Studienteilnehmer wurden 2016 seltener auf Insulin eingestellt, als noch zehn Jahre zuvor und die benötigte Tagesdosis an Insulin konnte infolge modernerer antihyperglykämischer Medikamente, veränderter Einsatzmöglichkeiten des Metformins und einer kontinuierlichen Betreuung reduziert werden. Im längsschnittlich nachverfolgten Studienkollektiv benötigten zwar aufgrund des zunehmenden Alters und der gleichzeitig gestiegenen Diabetesdauer mehr Probanden Insulin, jedoch konnte auch hier der Insulinverbrauch pro Tag reduziert werden.

Bezüglich der mikro- und makrovaskulären diabetesbedingten Folgeerkrankungen muss festgestellt werden, dass in der Querschnittsuntersuchung die diabetische Retinopathie, Polyneuropathie, KHK und pAVK keine statistisch signifikante Veränderung der Häufigkeit im Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte aufwiesen, wohingegen die diabetische Nephropathie und cAVK signifikant häufiger auftraten. Im Falle der Nephropathie muss von Messfehlern (zu häufige falsch positive Ergebnisse) ausgegangen werden.

In der Längsschnittuntersuchung, in der die Dynamik der diabetischen Folgeerkrankungen einer gleichbleibenden Studiengruppe nach zehn Jahren beurteilt werden kann, waren, mit Ausnahme der diabetischen Retinopathie, alle anderen mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen (Makulopathie, PNP, NP, KHK, cAVK, pAVK) signifikant häufiger. Als ursächlich dafür sind, neben dem fortgeschrittenen Alter und der zunehmenden Diabetesdauer ein signifikant angestiegener LDL-Cholesterin-Wert und ein ebenfalls signifikant gesteigener systolischer Blutdruck zu vermuten.

Am Beispiel der längsschnittlich untersuchten Patienten kann man daher resümierend ableiten, dass trotz geringeren Gewichtes und verbesserter Diabeseinstellung, gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert, die Folgeerkrankungen im Verlauf der Diabeteserkrankung zugenommen haben, was den Begleiterkrankungen wie Hypertonie und Lipidstoffwechselstörung geschuldet zu sein scheint.

Schlussfolgernd aus der querschnittlichen Untersuchung lässt sich konstatieren, dass sich die in der Normalbevölkerung zu beobachtende allgemeine Gewichtszunahme unter konsequenter Beratung und mit Hilfe moderner Antidiabetika vermeiden lässt, durch diese Maßnahmen gleichzeitig Insulin weniger häufig zum Einsatz kommen muss und Folgeerkrankungen zumindest aufgehalten werden können.

## Literaturverzeichnis

- Abholz HH, Egidi G, Zitterbart U. Prävalenz von Folgeerkrankungen und Nutzen der Glukosesenkung bei Diabetes mellitus Typ 2. Deutscher Ärzte-Verlag; ZFA; Z Allg Med; 2015; 91 (5).
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014 ;37 Suppl 1: S81-90.
- Ärzte Zeitung online, 7.4.2016. [www.aerztezeitung.de:weltgesundheits-tag-toedliche-gefahr-diabetes](http://www.aerztezeitung.de:weltgesundheits-tag-toedliche-gefahr-diabetes) (zuletzt abgerufen 18.4.2016).
- Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, et al.: Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. Diabetes Obes Metab. 2014; 16:1165–73.
- Bohn B, Kerner W, Seufert J, Kempe HP, Jehle P, Best F M Füchtenbusch M, Knauerhase A, Zeitoun M, Hofer M, Holl RW: Trend in der antihyperglykämischen Therapieform bei Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes in den Jahren 2000 bis 2014: Real-Life Daten aus dem DPV-Register. Diabetologie und Stoffwechsel 2015; 10 - P96.
- Boulé NG, Kenny GP, Haddad E et al.: Metaanalysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2003; 46(8):1071–1081.
- Brunström M, Carlberg B: Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ 2016; 352: i717.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014, S 24 ff.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 3. 2012.

- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 6. 2010, zuletzt verändert: September 2015.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2015.
- Cardoso CR, Leite NC, Ferreira MT, Salles GF: Prognostic importance of baseline and serial glycated hemoglobin levels in high-risk patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2015; 10(2): 64-66.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Oct; 253: 281-344.
- Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 8(4): 228-36.
- Cheng C-W, Villani V, Buono R, Wie M, Kumar S, Yilmaz OH, Cohen P, Sneddon JB, Perin L, Longo VD: Fasting-Mimicking Diet Promotes Ngn3-Driven b-Cell Regeneration to Reverse Diabetes. *Cell* 168, 775–788 February 23, 2017.
- Cholesterol Treatment Trailists' (CTT) Collabotation, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive

- lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov.13; 376 (9753): 1670-81.
- Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2012; 69 (2): 83-93.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, Simonson-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F (The ACCORD Study Group): Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):31-40.
- Danne T, Gallwitz B. Nationale Diabetesstrategie: Wie kommen wir voran? in: diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe/ Deutsche Diabetes Gesellschaft (Hrsg.): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016/ Die Bestandsaufnahme, Mainz. 2016, S. 5-8.
- Deutsche Hochdruckliga e.V. (2017): <https://www.hochdruckliga.de>, (zuletzt abgerufen 07.02.2017).
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2013): <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung> (zuletzt aufgerufen 12.02.2017).
- Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Ranchelli A, Fatone C, Taglioni C, Santeusano F, De Feo P: Make Your Diabetic Patients Walk. Long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Jun; 28(6): 1295-1302.
- Duong JK, Kumar SS, Kirkpatrick CM, Greenup LC, Arora M, Lee TC, Timmins P, Graham GG, Furlong TJ, Greenfield JR, Williams KM, Day RO. Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients

- with type 2 diabetes mellitus: simulation of doses according to renal function. Clin Pharmacokinet 2013; 52: 373-84.
- Dworatzek D, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, Williams SL: Nutrition Therapy. Canadian Journal of Diabetes, 2013. 37, Supplement 1(0): p. S45-S55.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12; 352(9131): 854-65.
- Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA: Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. Diabetes Care. 2005 Oct;28(10): 2345-51.
- Feldman A.L et al. Impact of weight maintenance and loss on diabetes risk and burden: a population-based study in 33,184 participants, BMC Public Health (2017) 17:170.
- Feinman RD, Volek JS: Carbohydrate restriction as the default treatment for type 2 diabetes and metabolic syndrome. Scandinavian Cardiovascular Journal, 2008. 42(4): p. 256- 263.
- Freckmann G, Haug C, Heinemann L: Blutzuckerselbstmessung heute: Sind alle Geräte gleich? Diabetes Stoffw Herz 2011; 20: 23-29.
- Fritsche A, Stefan N: Prävention des Typ-2-Diabetes Diabetologie und Stoffwechsel 2012; 7(6): 51-60.
- Gallwitz B. Inkretinbasierte Therapien. Diabetologie 2013; 9: 283–288.
- Gallwitz B: Orale Diabetestherapie. So bekommen Sie den Blutzucker bei Typ-2-Diabetes in den Griff. Fortschritte der Medizin 2016. S3 / 158.
- Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/03. Berlin 2017.
- Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA: Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:650–655.

- Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline J-P, Rayman G: Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther* (2017) 8:55–73.
- Halle M, Hambrecht R. Körperliches Training in der Kardiologie - die Intensität ist entscheidend. *Kardiologe*. 2016; 10:170–175.
- Hambrecht R, Albus C, Halle M, Landmesser U, Löllgen H, Schuler GC, Perings S. Kommentar zu den neuen Leitlinien (2016) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur kardiovaskulären Prävention, *Kardiologe*. 2017.
- Hauner H. Diabetesepidemie und Dunkelziffer; in: *diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe* (Hrsg.): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013; Mainz; 10.
- Hasslacher C, Wolf G, Kempe P, Ritz E. Nephropathie bei Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel*; *Diabetologie* 2014; 9 (Suppl 2): S111–S114.
- Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C: Diabetes mellitus in Deutschland. Hrsg. Robert Koch-Institut Berlin; 2011, GBE kompakt 2(3).
- Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C: Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013 · 56:668–677.
- Heller T, Blum M, Spraul M, Wolf G, Müller UA. Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus: Prävalenzen in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch med Wochenschr* 2014; 139(15): 786-791.
- Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, Hoshino T, John WG, Kobold U, Little R, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Susanto F, Takei I, Thienpont L, Umemoto M, Wiedmeyer HM; IFCC Working Group on HbA1c Standardization. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem*. 2004 Jan;50(1):166-74.
- Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK: Metformin in pati

- ents with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA 2014; 312:2668-75.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015, Jan; 38(1): 140-9.
- Kabisch S, Pfeiffer AFH: Genetik des Diabetes mellitus. In: Schatz H, Pfeiffer AFH (Hrsg.). Diabetologie kompakt. Grundlagen und Praxis. 5.Aufl. Berlin/ Heidelberg; 2014; S.4-7.
- Kellerer M: 15 Jahre nach der UKPD-Studie: Eine gute Einstellung des Diabetes lohnt sich (doch). Dtsch Arztebl 2013; 110 (46): [4].
- Kellerer M: Diagnose und Behandlung des Typ-2-Diabetes aus Sicht der Leitlinien. Dtsch med Wochenschr 2014; 139(21): 1114-1115.
- Kemmer FW, Halle M, Stumvoll M, Thurm U, Zimmer P. Diabetes, Sport und Bewegung. Diabetologie 2012; 7 (Suppl 2): S 170–S 173.
- Kerner W, Brückel J: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie und Stoffwechsel 2010; 5: S109-S112.
- Kerner W, Brückel J: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie und Stoffwechsel; Diabetologie 2014; 9 (Suppl 2): S96–S99.
- Khaw K-T, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N: Preliminary Communication: Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Incident Colorectal Cancer in Men and Women: A Prospective Analysis from the European Prospective Investigation into Cancer–Norfolk Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(6).
- Kintscher U, Böhm M, Goss F, Kolloch R, Kreutz R, Schmieder R, Schunkert H: Kommentar zur 2013-ESH/ ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie. Kardiologie 2014 · 8:223–230.
- Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes (Teil 1)\* S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes – Langfassung; DOI [http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0033-1335785](http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335785) Diabetologie; 2013.



- Lagiou P, Sandin S, Weiderpass E, Lagiou A, Mucci L, Trichopoulos D, Adami H-O: Low carbohydrate–high protein diet and mortality in a cohort of Swedish women *Journal of Internal Medicine*, 2007. 261(4): p. 366-374.
- Landgraf R, Kellerer M, Fach E, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, Klein HH, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Schreiber S, Siegel E, Matthaei S: Praxisempfehlungen DDG/DGIM. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2014; 9: S138–S148.
- Lawall H, Luedemann C, Fischbach R: Epidemiologie und Diagnostik. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). *CARDIOVASC* 2014; 14 (6).
- Lehmacher EJ, Berger M. Die Geschichte der Rydel - Seifferschen Stimmgabel; Mainz 1992; S. 83ff.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-22.
- Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA: Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia*. 2006 Feb;49(2):271-8.
- Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU: Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews* 21 (2000) 585-618.
- Matthaei S et al: Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Praxisleitlinie. *Diabetologie* 2012; 7 (Suppl 2): S 124–S 129.
- Mehnert H. Geschichte der Diabetologie. Blickpunkt: Irrwege der Diabetologie, 2012; <http://www.diabetologie-online.de/a/1557058> (zuletzt aufgerufen:18.02.2017).
- Melancon MO, Lorrain D, Dionne IJ: Exercise increases tryptophan availability to the brain in older men age 57–70 years. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44:881–887.

- Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt. 2013; 56: 786-794.
- Mosca A, Goodall I, Hoshino T, Jeppsson JO, John WG, Little RR, Miedema K, Myers GL, Reinauer H, Sacks DB, Weykamp CW. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC Scientific Division: Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. Clin Chem Lab Med. 2007;45(8):1077-80.
- Müller-Wieland D: Einfaches Behandlungsschema, kaum Komplikationen Orale Antidiabetika ermöglichen eine individualisierte Therapie. MMW-Fortschr. Med. 2015; 157 (S1).
- Nauck MA, El-Ouaghli A, Vardarli I: Blutzuckerselbstkontrolle bei Diabetes mellitus Dtsch Arztebl Int 2009; 106(37): 587–94.
- Pavlicek V: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes Metformin bleibt Therapie der ersten Wahl. Diabetologe 2016; 12:362–364.
- Pfeiffer AFH, Klein HH: The treatment of type 2 diabetes. Dtsch Arztebl Int 2014; 111(5): 69–82.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016 Aug 1;37 (29): 2315-81.
- Pfohl M. Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus. in: Schatz H, Pfeiffer AFH. (Hrsg.): Diabetologie kompakt. Grundlagen und Praxis. 5.Aufl. Berlin/ Heidelberg; 2014: S.9-10.

- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al.; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP) The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289-297.
- Reinauer H, Scherbaum WA: Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Dtsch Arztebl* 2009; 106(17): A-805, B-686, C-670.
- Richy FF, Sabidó-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U: Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2014; 37:2291-5.
- Schadewaldt H. Geschichte des Diabetes mellitus. Berlin/Heidelberg. 1975: S.1-7.
- Schnell O, Alawi H, Battelino T, Ceriello A, Diem P, Felton A-M, Wladyslaw Grzeszczak W, Harno K, Kempler P, Satman I, Vergès B: Self-Monitoring of Blood Glucose in Type 2 Diabetes: Recent Studies. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7(2):478–488.
- Siegmund T, Matthaei S, Reuter M, Reichel A, Kellerer M, Kröger J: Ambulantes Glukoseprofil (AGP): Empfehlungen zum Einsatz in der klinischen Praxis. Sonderdruck aus *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*, 2015 Band 24, Nr. 2, Seite 115–120.
- Sprint Study Group SR: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–16.
- Schulze MB. Epidemiologie des Diabetes mellitus. Häufigkeit, Lebenserwartung, Todesursachen. In: Schatz H, Pfeiffer AFH (Hrsg.). *Diabetologie kompakt. Grundlagen und Praxis*. 5.Aufl. Berlin/ Heidelberg; 2014: S.2-4.
- Schumacher J. Index zum Diabetes mellitus. Eine internationale Bibliographie. München/Berlin. 1961: S.34.; zit. nach Brugsch T. *Ztschr. ärztliche Fortbildg.* Jena.19; 1924: S. 586.
- Schwarz PEH, Landgraf R: Prävention des Diabetes – kann Deutschland von Europa lernen? in: *diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe/Deutsche Diabetes Gesellschaft (Hrsg.): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016/ Die Bestandsaufnahme*, Mainz. 2015,

S. 17 - 28.

Stadler M, Prager R. Typ 2 Diabetes Mellitus – Screening und Prävention. Wien Klin Wochenschr (2012) ;124 [Suppl 2]: 4–6.

Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, Lukanova A, Johansen D, Concin H, Tretli S, Hallmans G, Jonsson H, Stattin P. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. PLoS Med. 2009 Dec; 6(12): e1000201.

Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, Tjønneland A, Overvad K, Østergaard JN, Amiano P, Ardanaz E, Bendinelli B, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Spijkerman AMW, Monninkhof EM, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Patrik Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, PhD; Huerta Castano JM, Gallo V, Boeing H, Nothlings U: Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus. A Prospective Study and Meta-analysis. Arch Intern Med. (2012); 172(17): 1285-95.

Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH et al. Diabetes in Europe: an update. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103: 206-17.

The InterAct Consortium. Long-Term Risk of Incident Type 2 Diabetes and Measures of Overall and Regional Obesity: The EPIC-InterAct Case-Cohort Study. PLoS Med. 2012; 9(6): e1001230.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344: 1343-1350.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–853.

Wang J, Siegert J, Maywald U, Brecht B, Schröder J, Heinrich-Gräfe U, Kirch W: Antidiabetikaverordnungen (2003–2006). Auswirkungen der Disease-Management-Programme Diabetes mellitus und des Gesetzlichen Krankenversicherungsmodernisierungsgesetzes. Praev Gesundheitsf (2010) 5: 159.

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus

- M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B for the EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-34.
- Weitgasser R, Niebauer J.: *Lebensstil: Diagnostik und Therapie*. Wien Klin Wochenschr 2012; 124(Suppl 2): 7–9.
- Wen et al.: Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1244–53.
- World Health Organisation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. --. Geneva: WHO. Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999.
- World Health Organization: Obesity – preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity. Technical Report Series 894. Geneva, 2000.
- Yates T, Haffner SM, Schulte PJ, Thomas L, Huffman KM, Bales CW, Califf RM, Holman RR, McMurray JJV, Bethel MA, Tuomilehto J, Davies MJ, Kraus WE: Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis. *Lancet*. 2014 Mar 22;383(9922):1059-66.
- Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie* 2014; 9 (Suppl 2): S100–S110.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE for the EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.

**Internetadressen mit Produktinformationen der Gerätehersteller:**

Alere GmbH: NycoCard Reader II; [www.alere.com](http://www.alere.com), (zuletzt aufgerufen 07.02.2017).

Bosch + Sohn GmbH: boso-medicus uno; [www.boso.de/service](http://www.boso.de/service), (zuletzt aufgerufen 07.02.2017).

<https://www.hochdruckliga.de/messgeraete-mit-pruefsiegel.html>, (zuletzt aufgerufen 27.03.2017).

Dr. Müller Gerätebau GmbH: Super ID clin chem; [dr-mueller-geraetebau.de](http://dr-mueller-geraetebau.de), (zuletzt aufgerufen 07.02.2017).

HemoCue GmbH: Blut-Glucose Analyzer HemoCue® Glucose 201 RT; [www.radiometer.de](http://www.radiometer.de), (zuletzt aufgerufen 07.02.2017).

## Thesen

1. Nichtmedikamentöse Maßnahmen haben einen wesentlichen Einfluss auf die Diabetesführung und Einstellung der beobachteten Patientengruppen.
2. Der Typ 2 Diabetes mellitus als progrediente Erkrankung führte im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren im längsschnittlichen Untersuchungskollektiv zu keiner Verschlechterung der Diabeteseinstellung gemessen am HbA<sub>1c</sub>-Wert.
3. Metformin ist trotz neuer Substanzklassen auch heute noch das Mittel der ersten Wahl in der Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus.
4. Durch die modernen Antidiabetika kann eine Insulineinstellung verzögert, vielleicht sogar verhindert werden.
5. Die zur Therapie notwendige Insulinmenge nimmt nicht notwendigerweise im Erkrankungsverlauf zu.
6. Die mikro-und makrovaskulären Folgeerkrankungen der beobachteten Patientengruppen nahmen im Verlauf des Untersuchungszeitraumes zu.
7. Die in der Normalbevölkerung zu beobachtende allgemeine Gewichtszunahme lässt sich vermeiden.
8. Die Häufigkeit der Blutzuckerselbstmessungen pro Tag hat im Beobachtungszeitraum zugenommen.

## Anhang

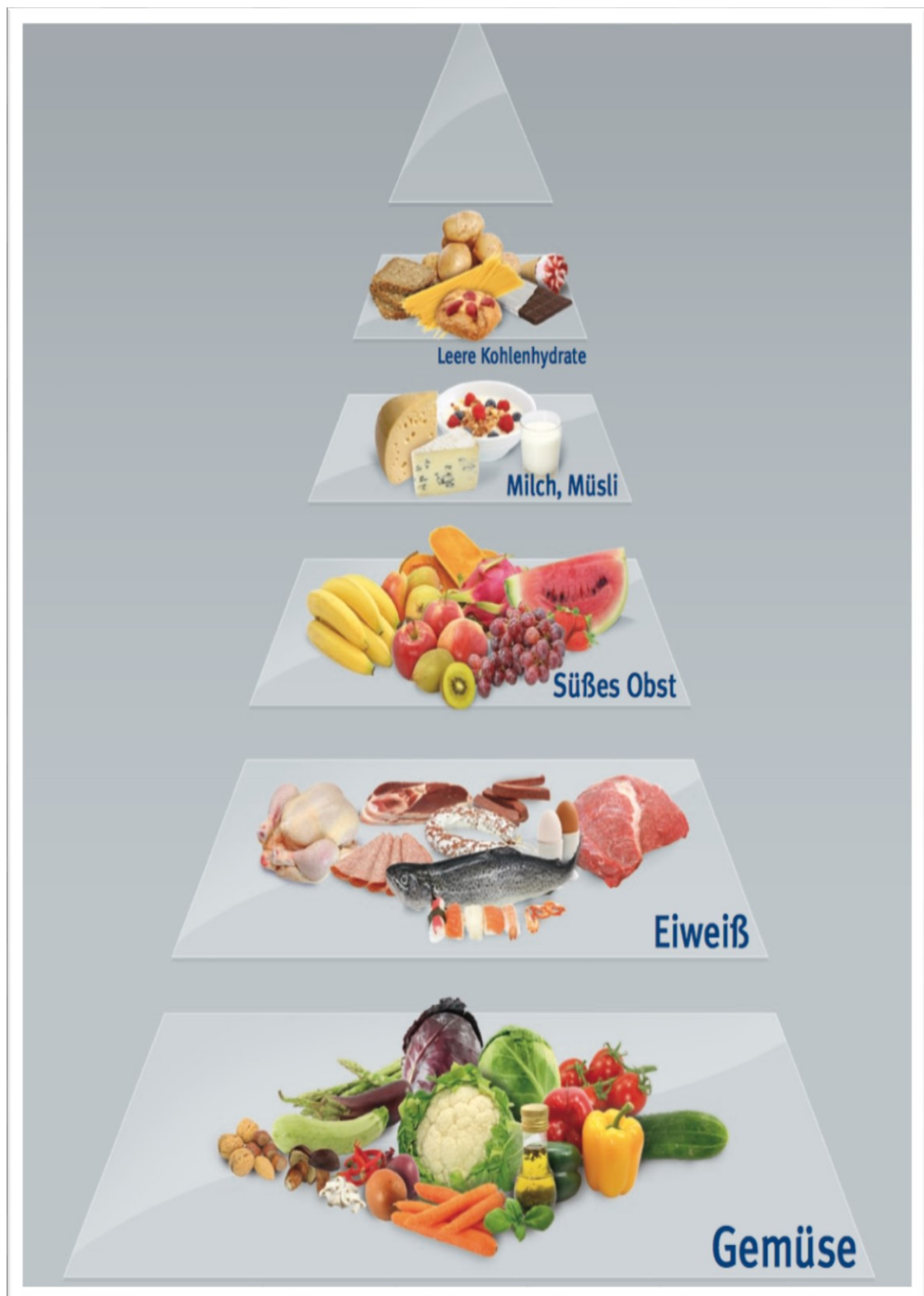


Abbildung 37: Ernährungspyramide mit reduziertem Kohlenhydratanteil (Quelle: [www.strunz.com](http://www.strunz.com)).








## Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE

**1 Die Lebensmittelvielfalt genießen**  
Vollwertiges Essen und Trinken beinhaltet eine abwechslungsreiche Auswahl, angemessene Menge und Kombination nährstoffreicher und energiearmer Lebensmittel. Wählen Sie überwiegend pflanzliche Lebensmittel. Diese haben eine gesundheitsfördernde Wirkung und unterstützen eine nachhaltige Ernährungsweise.

**2 Reichlich Getreideprodukte sowie Kartoffeln**  
Brot, Getreideflocken, Nudeln, Reis, am besten aus Vollkorn, sowie Kartoffeln enthalten reichlich Vitamine, Mineralstoffe sowie Ballaststoffe und sekundäre Pflanzenstoffe. Verzehren Sie diese Lebensmittel mit möglichst fettarmen Zutaten. Mindestens 30 Gramm Ballaststoffe, vor allem aus Vollkornprodukten, sollten es täglich sein. Eine hohe Zufuhr senkt die Risiken für verschiedene ernährungsmitbedingte Krankheiten.

**3 Gemüse und Obst – Nimm „5 am Tag“**  
Genießen Sie 5 Portionen Gemüse und Obst am Tag, möglichst frisch, nur kurz gegart oder gelegentlich auch als Saft oder Smoothie – zu jeder Hauptmahlzeit und als Zwischenmahlzeit. Damit werden Sie reichlich mit Vitaminen, Mineralstoffen sowie Ballaststoffen und sekundären Pflanzenstoffen versorgt und verringern das Risiko für ernährungsmitbedingte Krankheiten. Bevorzugen Sie saisonale Produkte.

**4 Milch und Milchprodukte täglich, Fisch ein- bis zweimal in der Woche, Fleisch, Wurstwaren sowie Eier in Maßen**  
Diese Lebensmittel enthalten wertvolle Nährstoffe, wie z. B. Calcium in Milch, Jod, Selen und n-3 Fettsäuren in Seefisch. Entscheiden Sie sich bei Fisch für Produkte mit

anerkannt nachhaltiger Herkunft. Im Rahmen einer vollwertigen Ernährung sollten Sie nicht mehr als 300 – 600 g Fleisch und Wurst pro Woche essen. Fleisch ist Lieferant von Mineralstoffen und Vitaminen (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub>). Weißes Fleisch (Geflügel) ist unter gesundheitlichen Gesichtspunkten günstiger zu bewerten als rotes Fleisch (Rind, Schwein). Bevorzugen Sie fettarme Produkte, vor allem bei Fleischerzeugnissen und Milchprodukten.

**5 Wenig Fett und fettreiche Lebensmittel**  
Fett liefert lebensnotwendige (essenzielle) Fettsäuren und fetthaltige Lebensmittel enthalten auch fettlösliche Vitamine. Da es besonders energiereich ist, kann die gesteigerte Zufuhr von Nahrungsfett die Entstehung von Übergewicht fördern. Zu viele gesättigte Fettsäuren erhöhen das Risiko für Fettstoffwechselstörungen, mit der möglichen Folge von Herz-Kreislauf-Krankheiten. Bevorzugen Sie pflanzliche Öle und Fette (z. B. Raps- und Sojaöl und daraus hergestellte Streichfette). Achten Sie auf unsichtbares Fett, das in Fleischerzeugnissen, Milchprodukten, Gebäck und Süßwaren sowie in Fast-Food und Fertigprodukten meist enthalten ist. Insgesamt 60 – 80 Gramm Fett pro Tag reichen aus.

**6 Zucker und Salz in Maßen**  
Verzehren Sie Zucker und Lebensmittel bzw. Getränke, die mit verschiedenen Zuckerarten (z. B. Glucosesirup) hergestellt wurden, nur gelegentlich. Würzen Sie kreativ mit Kräutern und Gewürzen und wenig Salz. Wenn Sie Salz verwenden, dann angereichert mit Jod und Fluorid.

**7 Reichlich Flüssigkeit**  
Wasser ist lebensnotwendig. Trinken Sie rund 1,5 Liter Flüssigkeit jeden Tag. Bevorzugen Sie Wasser – ohne oder mit Kohlensäure –

Vollwertig essen hält gesund, fördert Leistung und Wohlbefinden und unterstützt einen nachhaltigen Ernährungsstil. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung hat auf der Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse 10 Regeln formuliert, die Ihnen helfen, genussvoll und gesund erhaltend zu essen.

und energiearme Getränke. Trinken Sie zuckergesüßte Getränke nur selten. Diese sind energiereich und können bei gesteigerter Zufuhr die Entstehung von Übergewicht fördern. Alkoholische Getränke sollten wegen der damit verbundenen gesundheitlichen Risiken nur gelegentlich und nur in kleinen Mengen konsumiert werden.

**8 Schonend zubereiten**  
Garen Sie die Lebensmittel bei möglichst niedrigen Temperaturen, soweit es geht kurz, mit wenig Wasser und wenig Fett – das erhält den natürlichen Geschmack, schont die Nährstoffe und verhindert die Bildung schädlicher Verbindungen. Verwenden Sie möglichst frische Zutaten. So reduzieren Sie überflüssige Verpackungsabfälle.

**9 Sich Zeit nehmen und genießen**  
Gönnen Sie sich eine Pause für Ihre Mahlzeiten und essen Sie nicht nebenbei. Lassen Sie sich Zeit, das fördert Ihr Sättigungsempfinden.

**10 Auf das Gewicht achten und in Bewegung bleiben**  
Vollwertige Ernährung, viel körperliche Bewegung und Sport (30 – 60 Minuten pro Tag) gehören zusammen und helfen Ihnen dabei, Ihr Gewicht zu regulieren. Gehen Sie zum Beispiel öfter einmal zu Fuß oder fahren Sie mit dem Fahrrad. Das schont auch die Umwelt und fördert Ihre Gesundheit.

[www.dge.de](http://www.dge.de)

Art.-Nr. 122402, 9. Auflage © 2013

Abbildung 38: 10 Regeln der DGE (Quelle: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Bonn).

**Eiweißbrot**  
Zutaten: Wasser, Weizen**eiweiß**, Sojamehl, Leinsaat, Sojaschrot, Sonnenblumenkerne, Leinsaat, Dinkelvollkornmehl, Sesamsaat, Apfelfaser, Weizenspeisekleie, Hefe, Dinkelvollkornsauerteig getrocknet, Speisesalz, Gerstenmalzextrakt, Gewürze

**Sonnenbatzen od. Vollkornbatzen Sonne**  
Vollkornbrot mit 10% Sonnenblumenkernen  
Zutaten: Roggen**vollkorn**schrot, Natursauerteig (Wasser, Roggen**vollkorn**schrot, Roggenmehl), Wasser, Sonnenblumenkerne, Weizenmehl, Zuckerrübensirup, Salz, Hefe

**Vollkorn**  
Vollkornbrot  
Zutaten: Natursauerteig (Wasser, Roggen**vollkorn**schrot), Roggen**vollkorn** (Mehl u. Schrot), Wasser, Weizen**vollkorn**mehl, Weizenmehl, Zuckerrübensirup, Salz, Hefe

**Vollkorn-Toast**  
Zutaten: Weizen**vollkorn**mehl, Wasser, Natursauerteig (Weizenmehl, Wasser), Pflanzenfett (gehärtet), Hefe, Traubenzucker, Salz, Süßmolkenpulver, Milcheiweiß, Sojamehl, Weizenmalzmehl

<b>Grahambrot</b> <b>„Kleine Sonne“</b> <b>Heidevesper</b>	<b>Pumpernickel</b> <b>Harry „Korn an Korn“</b>
--	--




Abbildung 39: Günstige Brotsorten (Fotografie eines selbst erstellten Flyers für die Patienteninformation)



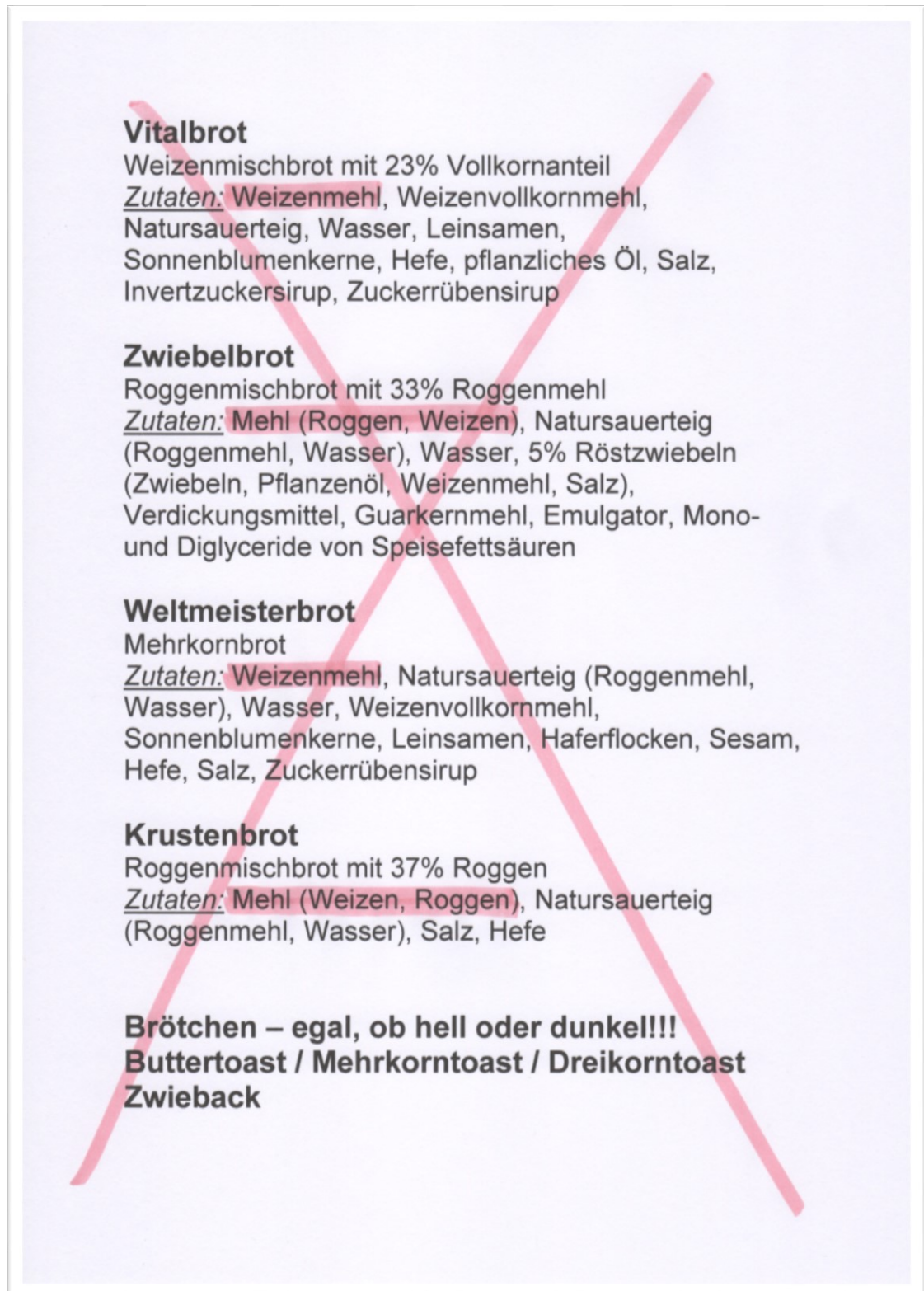


Abbildung 40: Ungünstige Brotsorten (Fotografie eines selbst erstellten Flyers für die Patienteninformation)



## NVL Therapie des Typ-2-Diabetes Kurzfassung 1. Auflage, Version 4

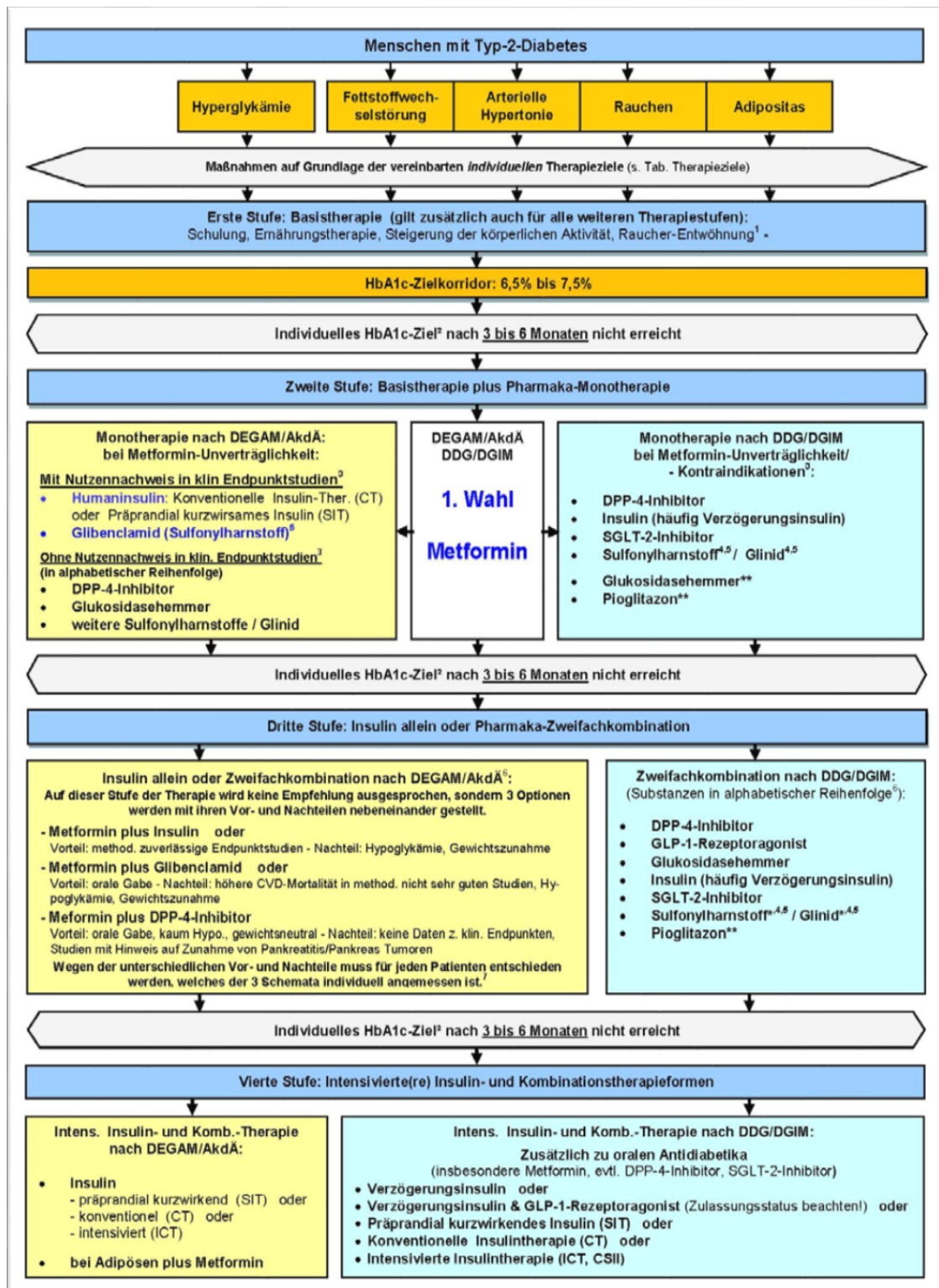


Abbildung 41: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes (Nationale VersorgungsLeitlinien 2013, zuletzt bearbeitet November 2014, gültig bis zur nächsten Überarbeitung bzw. bis spätestens 01. August 2018)



## Entscheidungsbaum: Diabetes mellitus Typ 2

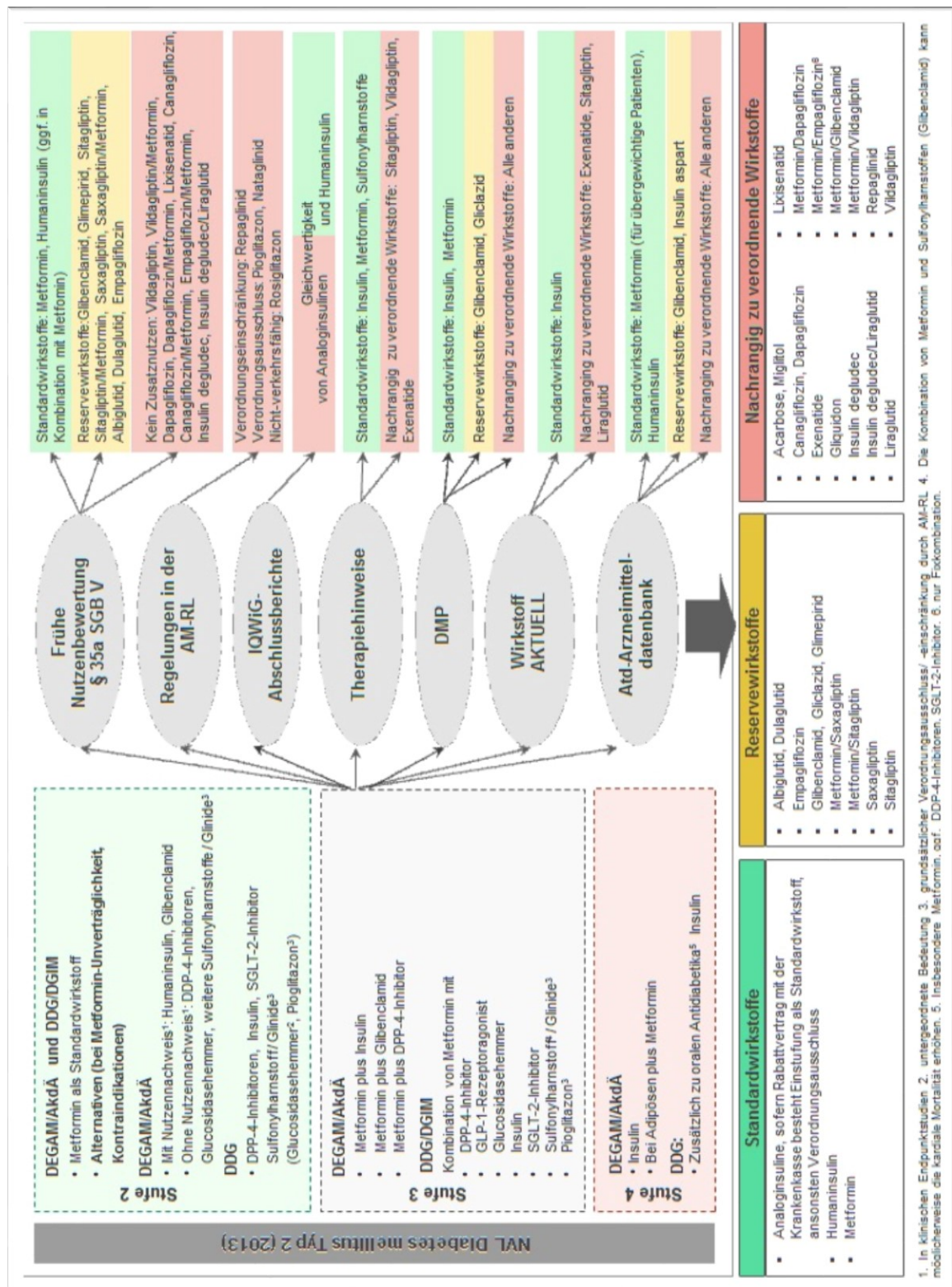


Abbildung 42: Entscheidungsbaum der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (aus Medikationskatalog Indikation: Diabetes mellitus Typ 2, Datum der Erstellung: 11.04.2014, Datum der letzten Aktualisierung: 15.09.2016)

## Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. H. S. Willenberg für das Interesse an dem Thema und die aufgebrauchte Zeit bei den hilfreichen und verständnisvollen Gesprächen bedanken. Die Anregungen waren immer sehr motivierend.

Für die statistische Beratung danke ich Frau Dr. med. T. Kottmann.

Auch möchte ich mich bei meinen Arzthelferinnen bedanken, ohne deren unermüdliche tägliche Arbeit es die Daten dieser Studie nicht gegeben hätte.

Frau I. Stegmann danke ich sehr für das Korrekturlesen der Arbeit.

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst, die benutzte Literatur sowie Hilfsmittel vollständig angegeben habe und die Dissertation noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

Grevesmühlen, 30.03.2017

Elke Hartz